ANALGETICA

Projekt Farmaka
In opdracht van VAD

Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen
Vanderlindenstraat 15
1030 Brussel
Tel.: 02/423.03.33 - Fax: 02/423.03.34
Email: / website: http://www.vad.be

Colofon

Verantwoordelijke uitgever:
VAD, Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen
F. Matthys, Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel

Inhoudsopgave analgetica

ANALGETICA

Deel I. Middel

Algemeen kan men stellen dat analgetica worden gebruikt als symptomatische behandeling van pijn. The International Association for the Study of Pain definieert pijn als volgt: pijn is een onaangename sensorische en emotionele ervaring die in verband wordt gebracht met bestaande of dreigende weefselbeschadiging. Pijn is zowel een gewaarwording (bewust worden van een prikkel die pijn veroorzaakt) als een emotionele ervaring.

Men kan pijn onderverdelen in acute pijn of chronische pijn. **Acute** pijn is van korte duur (typisch minder dan 1 maand) en gaat vaak gepaard met het optreden van angst en hyperreactiviteit van het centraal zenuwstelsel (versnelde hartslag, versnelde ademhaling, verhoogde bloeddruk, zweten en gedilateerde pupillen). **Chronische** pijn definieert men als pijn die blijft bestaan tot meer dan 1 maand na weefselherstel of pijn gerelateerd aan weefselbeschadiging die onomkeerbaar is of nog zal verergeren. Dit gaat gepaard met vegetatieve verschijnselen (slaapstoornissen, verminderde eetlust, gewichtsafname, verminderde libido, constipatie) en depressie kan volgen.
Onder de chronische pijn dient men onderscheid te maken tussen nociceptieve pijn en neurogene pijn. **Nociceptieve** pijn is pijn die optreedt als een gevolg van weefselbeschadiging en **neurogene** pijn treedt op bij beschadiging of door een stoornis in het centraal zenuwstelsel. Nociceptieve pijn gaat men behandelen met klassieke analgetica (hier verder in detail beschreven) terwijl men voor neurogene pijn vaak een beroep moet doen op een behandeling met anti-epileptica* of antidepressiva* van de eerste generatie en corticoïden* (*:zie verklaring in woordenlijst).

De analgetica kunnen farmacologisch worden onderverdeeld in **niet-narcotische** analgetica en **narcotische** analgetica. Binnen de niet-narcotische analgetica maakt men verder een onderscheid tussen enkelvoudige en samengestelde preparaten. De klasse van de **enkelvoudige** analgetica bestaat voornamelijk uit preparaten met enkel paracetamol, acetylsalicylzuur of een ander niet steroïdaal anti-inflammatoir middel of de narcotische analgetica (voor meer details zie hoofdstuk 1). De **samengestelde** analgetica bestaan uit een combinatie van de volgende middelen:

acetylsalicylzuur in combinatie met	*codeïne* *vitamine C* *coffeïne* *coffeïne + paracetamol* *coffeïne + codeïne + paracetamol*
Paracetamol in combinatie met	*codeïne* *vitamine C* *codeïne + coffeïne* *coffeïne* *coffeïne + codeïne + tiëmoniumjodide*
Ibuprofen in combinatie met	*codeïne*
natriummetamizol in combinatie met	*butylhyoscinebromide (een spasmolyticum)* *codeïne + tiëmoniumjodide*
propyfenazon in combinatie met	*codeïne + drofeninehydrochloride*

In principe zijn preparaten met één enkel actief bestanddeel te verkiezen behalve indien men wegens onvoldoende pijnstilling codeïne in voldoende dosis wenst toe te voegen (bij de volwassene 30 mg codeïnefosfaat of meer per gift). De hoeveelheid codeïne in de meeste vaste associaties is onvoldoende.
Het is niet duidelijk of coffeïne dat in sommige associaties aanwezig is, het analgetisch effect van paracetamol en acetylsalicylzuur versterkt. Het toevoegen van vitamine C heeft geen zin.
Het associëren van codeïne of coffeïne aan acetylsalicylzuur of paracetamol zou het chronisch gebruik van die middelen in de hand werken. (zie hoofdstuk 6, ongewenste effecten)
De associaties van pyrazolonderivaten en een spasmolyticum (middel dat de spierspasmen opheft) worden gebruikt om de acute pijn bij gal-of nierkolieken te verzachten. Men moet er zich echter wel van bewust zijn dat de spasmolytica op zich aanleiding kunnen geven tot ongewenste effecten.

De samengestelde pijnstillers worden niet verder in detail besproken doch alle informatie wordt teruggevonden per actief bestanddeel.

Alle analgetica die momenteel beschikbaar zijn in België worden in een lijst beschreven, cfr. bijlage 1 *(Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium).*

Hoofdstuk 1. Werkingsmechanisme van de analgetica

1.1. Enkelvoudige pijnstillers op basis van paracetamol *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Paracetamol heeft een pijnstillende en een koortswerende werking doch heeft geen ontstekingsremmend effect. Het exacte werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd; mogelijks speelt een remming van de prostaglandinesynthese in het centrale zenuwstelsel een rol.

1.2. Pyrazolon derivaten (Novalgine®)*(AVGI compendium)*

Het werkingsmechanisme van de pyrazolon derivaten is niet volledig gekend maar zou onder meer berusten op een inhibitie van de prostaglandinesynthese door het blokkeren van het cyclo-oxygenase enzym.

1.3. Nefopam (Acupan®)*(AVGI compendium)*

Het werkingsmechanisme van nefopam is niet volledig gekend. Nefopam stimuleert de dalende serotoninerge pijnmodulerende banen. Het inhibeert de reabsorptie van de neurotransmitters* (noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptofaan en GABA) ter hoogte van de synaps*. Het stimuleert de vrijzetting van dopamine en GABA in de hersenen. Het verschilt totaal van de andere centraal werkende analgetica zoals morfine, codeïne, pentazocine en propoxyfeen. Het fixeert zich niet op de receptoren van de narcotische analgetica en wordt niet geïnhibeerd door naloxone (een morfine antagonist). Nefopam heeft geen koortswerende of ontstekingsremmende eigenschappen. In vitro inhibeert het de prostaglandine synthese niet. In tegenstelling tot de narcotische stoffen veroorzaakt nefopam geen onderdrukking van de ademhaling. Er zijn geen aanwijzingen dat nefopam gewenning veroorzaakt.

1.4. Niet steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

De prostaglandine synthetase remmers (NSAIDs) worden onderverdeeld in salicylaten en de overige prostaglandine synthetase remmers. Naast een pijnstillende werking hebben ze, zij het in verschillende mate, eveneens een koortswerend en een ontstekingsremmend effect. Voor sommige geldt dat, afhankelijk van de dosering, één of meer van de genoemde werkingen op de voorgrond staan. Acetylsalicylzuur bijvoorbeeld werkt in lage dosering vnl. pijnstillend, en in hoge dosering ook koortswerend en onstekingsremmend.

In het pijnproces spelen de prostaglandines een belangrijke rol. Cyclo-oxygenase (COX) is het centrale enzym in de prostaglandine synthese. Tijdens het pijnproces hebben de prostaglandines de volgende werking:

- Ze zorgen voor een verhoogde vasodilatatie en een verhoogde doorlaatbaarheid van de haarvaten met oedeem als gevolg. De witte bloedcellen treden uit de haarvaten en gaan de gevormde immuuncomplexen (binding van een antilichaam met een antigen) opnemen en verteren.

- Ter hoogte van de weefselbeschadiging worden de uiteinden van de sensibele zenuwen gevoeliger voor prikkels en hierdoor ontstaan de soms hevige pijnsensaties.
- De prostaglandines activeren het koortscentrum waardoor koorts optreedt.
- Ter hoogte van de gewrichten stimuleren ze bepaalde processen die kraakbeen en/of botbeschadiging tot gevolg hebben.

Men heeft kunnen aantonen dat er ten minste 2 vormen bestaan van het Cyclo-oxygenase enzym; namelijk COX-1 en COX-2. COX-1 is belangrijk voor de vorming van prostaglandines met algemene 'huishoudfuncties' (vb onderhouden van nierdoorbloeding en maagbescherming). COX-2 is in normale omstandigheden slechts in minimale hoeveelheid en enkel in bepaalde weefsels (hersenen, voortplantingsorganen en nieren) aanwezig. Tijdens ontstekingsprocessen neemt de concentratie van COX-2 toe en vindt men het ook op andere plaatsen in het lichaam. COX-2 speelt een rol bij de ovulatie (eisprong), de implantatie van het bevruchte ei, koortsinductie, pijnwaarneming en cognitieve functies.

Prostaglandine synthetase remmers zorgen voor een lagere prostaglandine spiegel in het bloed en in de weefsels met een gunstig effect op de pijn, koorts en de ontstekingsreacties tot gevolg.
Men veronderstelt dat de prostaglandine synthetaseremmers hun ontstekingremmend effect uitoefenen door remming van COX-2 en dat remming van COX-1 de ongewenste ongewenste effecten ter hoogte van de nier en het maagdarm slijmvlies zou veroorzaken.
Op theoretische gronden zouden Cox-2 selectieve remmers minder ongewenste effecten ter hoogte van de nieren en het maagdarm stelsel geven. Wat de klinische relevantie hier van is, moet echter nog worden aangetoond (cfr Hoofdstuk 6.4.).

1.5. Narcotische analgetica *(Farmacotherapeutisch Kompas 2003, Informatorium Medicamentorium 1998)*

Narcotische analgetica oefenen hun effect uit door specifieke pijnreceptoren ter hoogte van het centraal zenuwstelsel te bezetten waardoor de pijnperceptie en de emotionele respons op de pijn verandert. Er zijn verscheidene opioïdreceptoren, waarvan de belangrijkste zijn: mu(μ), kappa(κ), sigma(σ) en delta(δ). Het pijnstillend effect wordt voornamelijk veroorzaakt door activering van de μ- en de κ-receptoren. Activering van de σ-receptor geeft vooral stemmingsveranderingen en hallucinaties.
Narcotische analgetica worden op grond van hun werking onderverdeeld in volledige agonisten, gedeeltelijke agonisten en gecombineerde agonisten/antagonisten. Agonisten activeren de μ-receptor en mogelijk ook de κ- en de σ-receptor. Narcotische analgetica met gemengde werking binden aan de μ-receptor, maar activeren de werking ervan niet volledig. De werking van de κ-receptor wordt veelal geactiveerd.
Antagonisten werken als antagonist op de μ-receptor.
De narcotische analgetica met gemengde werking hebben naast een agonistische werking tevens een antagonistische werking. Ze binden competitief aan de μ-receptor, maar gaan deze receptor nauwelijks activeren. Dit betekent dat vanaf een bepaalde dosis, verdere verhoging geen zin meer heeft omdat het pijnstillend effect niet meer toeneemt (bereiken van een plafond). Dit plafond is er ook voor ademhalingsdepressie en dit betekent dus dat de narcotische analgetica met gemengde werking minder ademhalingsdepressie geven dan de pure agonisten.
De narcotische analgetica hebben vooral farmacologische effecten op het centraal zenuwstelsel, het maagdarmkanaal en het cardiovasculaire systeem. De effecten zijn onder andere pijnstilling, slaperigheid, stemmingsveranderingen, vernauwing van de pupil, verlaging van de oogboldruk, onderdrukking van de ademhaling, misselijkheid, braken,

hoestremming, uitzetten van de perifere bloedvaten, verminderde beweeglijkheid van het maagdarmkanaal en constipatie.

Gezien de enorme promotiecampagne rond tramadol, een relatief nieuw narcotisch analgeticum met intermediaire activiteit, besteden we in dit dossier extra aandacht aan dit middel.
Tramadol heeft een zwak agonistisch effect op de meeste opiaatreceptoren. Verder remt het de heropname van noradrenaline en versterkt het vrijkomen van serotonine. Tramadol wordt vaak voorgeschreven als symptomatische behandeling van acute pijn en dan voornamelijk acute pijn na chirurgie. Door het versterkend effect op het vrijkomen van serotonine, wordt het ook gepromoot ter symptomatische behandeling van neuropathische pijn, doch het effect voor die indicatie werd niet onderzocht. Het middel is niet onderzocht bij chronische maligne pijn. Voor verdere informatie rond bewezen effect van tramadol en mogelijke ongewenste effecten, zie hoofdstuk 4 en 6 (*La Revue Prescrire 1997*).

Werkingsmechanisme van de belangrijkste pijnstillers:

- **paracetamol**: exacte mechanisme is niet gekend. Paracetamol heeft voornamelijk een pijnstillend en koortswerend effect.
- **niet steroïdale anti-inflammatoire middelen** remmen het cyclo-oxygynase enzym dat belangrijk is voor de prostaglandine synthese. Die lagere prostaglandine concentratie heeft een gunstig effect op kooorts, pijn en ontstekingsreacties.
- de **narcotische analgetica** oefenen hun effect uit door specifieke pijnreceptoren ter hoogte van het centraal zenuwstelsel te bezetten waardoor de pijnperceptie en de emotionele respons op pijn verandert.

Hoofdstuk 2. Werkingsduur en dosering

2.1. Paracetamol (*Farmacotherapeutisch Kompas, Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium*)

Bij orale inname wordt paracetamol snel en nagenoeg volledig geresorbeerd. Een plasma eiwit binding is te verwaarlozen bij therapeutische dosis. Dit betekent dat bij therapeutische dosis, paracetamol praktisch volledig ongebonden voorkomt in het bloed wat de concentratie van paracetamol ter hoogte van de weefsels ten goede komt. Paracetamol wordt door de lever afgebroken en de afbraakproducten worden uit het lichaam geëlimineerd via de nieren.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt één tot 3 uur. De analgetische werking houdt drie tot 5 uur aan.
Als dosering geldt voor volwassenen, oraal 500-1000 mg paracetamol, maximum 3x per dag.

2.2. Pyrazolon derivaten (Novalgine®)(*AVGI compendium*)

Metamizol wordt peroraal of parenteraal toegediend. Na orale of intramusculaire toediening wordt metamizol voor ongeveer 50 à 60% aan plasma-eiwitten gebonden. Metamizol wordt afgebroken ter hoogte van de lever en de afbraakproducten worden uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 1.8 tot 4.6 uur.

De aangewezen perorale dosering bedraagt 500-1000 mg maximaal 3 à 4x per dag. De aangewezen intramusculaire of intraveneuze dosering bedraagt 2 à 3 g per dag.

2.3. Nefopam (Acupan®)(*AVGI compendium*)

Nefopam wordt oraal of intramusculair toegediend. Nefopam wordt afgebroken ter hoogte van de nieren en de lever. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4 uur (spreiding tussen 3-8 uur).

Als dosering geldt nefopam 30-60 mg per oraal, maximum 3x per dag

2.4. NSAIDs *(Transparantiefiche Nr. 16)*

Oraal toegediende NSAIDs worden in het lichaam opgenomen via de dunne darm aan een snelheid die afhankelijk is van de chemische stof op zich en van de gebruikte galenische* vorm (bijvoorbeeld vormen met vertraagde vrijstelling, omhulde vormen).

In de bloedsomloop binden de NSAIDs aan plasma-eiwitten, in het bijzonder aan albumine.
Daardoor is hun concentratie in het bloed en in sterk doorbloede weefsels hoog.

De NSAIDs worden grotendeels afgebroken ter hoogte van de lever en de metabolieten worden vervolgens uitgescheiden door de nieren.

INDELING VAN DE NSAIDS VOLGENS HUN ELIMINATIEHALFWAARDETIJD* EN IMPACT OP DE DOSERING

- Korte eliminatiehalfwaardetijd (minder dan 12 uur)

  tiaprofeenzuur (1 uur)
  tolmetine (1 uur)
  diclofenac (1.5 uur)
  ketoprofeen (1.7 uur)
  ibuprofen (2 uur)
  fenoprofeen (2.7 uur)
  salicylaten (2-3 uur)
  meclofenamaat (3 uur)
  aceclofenac (3.5 uur)
  flurbiprofeen (4 uur)
  indometacine (4.5 uur)
  ketorolac trometamine (5.1 uur)
  lonazolac (6 uur)
  nifluminezuur (6 uur)
  celecoxib (8-12 uur)

  Dosering : In het algemeen 3 innamen per dag (of minder, afhankelijk van de sterkte). Het duurt 4 à 5 keer de eliminatiehalfwaardetijd vooraleer het plateau van klinisch werkzame concentratie wordt bereikt.
  De plasma- en weefselconcentraties zijn wisselend

- Lange halfwaardetijd (meer dan 12 uur)

  naproxen (13 uur)
  diflusinal (15 uur)
  sulindac (16 uur)
  rofecoxib (17 uur)
  meloxicam (20 uur)
  nabumeton (24 uur)
  piroxicam (38 uur)
  tenoxicam (72 uur)
  fenylbutazon (80 uur)

  Dosering : Eén of twee giften, afhankelijk van het product.
  Het duurt +/- 5 halfwaardetijden om het plateau van klinisch werkzame plasmaconcentraties te bereiken, maar de tijd om te komen tot klinisch werkzame concentraties ter hoogte van de zone van ontsteking ligt nog hoger.

De gegevens betreffende de (eliminatie-) halfwaardetijd moet men met voorzichtigheid interpreteren gezien deze cijfers afkomstig zijn van studies uitgevoerd met jonge personen. Leeftijd, geslacht, reeds bestaande ziekten en behandelingen kunnen de halfwaardetijd beïnvloeden. De halfwaardetijd van éénzelfde NSAID kan dan ook van individu tot individu verschillen.

2.5. Narcotische analgetica (*bron Gecommentarieerd geneesmiddelen repertorium 2003 - AVGI Compendium*)

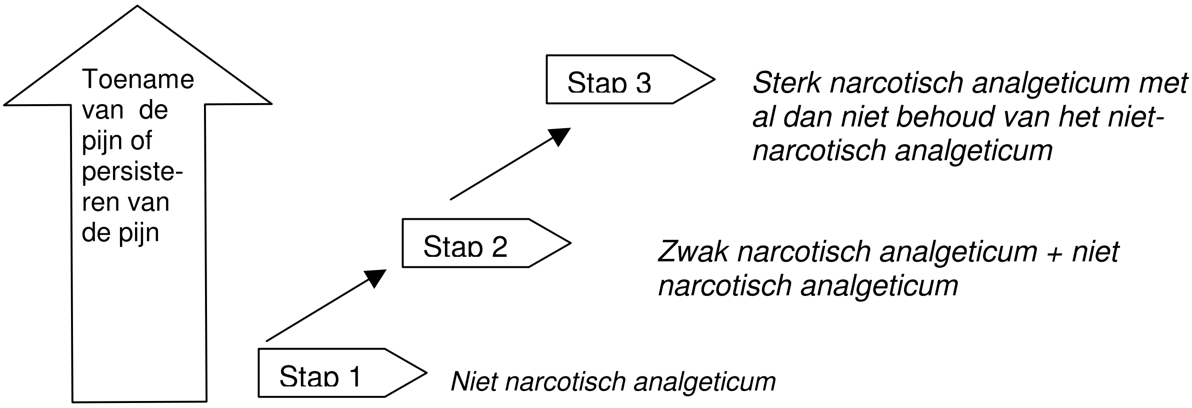
Narcotische analgetica kunnen oraal, sublinguaal* of parenteraal* worden toegediend. De plasma eiwit binding varieert afhankelijk van de preparaten (van 20% tot 80% eiwitbinding). De meeste narcotische analgetica worden afgebroken ter hoogte van de lever en de afbraakstoffen worden uitgescheiden via de nieren (en in mindere mate via de gal).

Onderstaande tabel geeft de halfwaardetijd aan per product en de overeenkomstige dagelijkse dosering.

Generische Naam	Toedieningswijze	Halfwaarde-tijd	Dosering
Morfinesulfaat	p.o.*	2-4 uur	Normale vrijstelling: beginnen met 10-20 mg om de 4 uur, indien nodig progressief verhogen Vertraagde vrijstelling: beginnen met 30 mg, 1 à 2 maal per dag. Indien nodig progressief verhogen
Morfine hydrochloride	i.m.* - i..v.* - s.c.*	2-4 uur	Maximaal om de 4 uur te herhalen
Methadon hydrochloride	p.o. - s.c.		3 à 4 maal per dag 2.5 à 5 mg
Buprenorfine	p.o. - i.m. - i.v.	5-6 uur	max. 3 maal per dag
Fentanyl	transdermaal - i.m - i.v. - s.c.	8 uur	max. 1 pleister per 72 uur
Piritramide	i.m. - i.v. - s.c.		2 à 3 maal per dag
Pethidine hydrochloride	i.m. - i.v. - s.c.	3-4 uur	1 à 3 maal per dag
Pentazosine	p.o. - i.m. - i.v. - s.c.	2 uur	3 à 4 maal per dag
Tilidine hydrochloride	rectaal	3.5-5 uur	max. 4 maal per dag
Tramadol hydrochloride	p.o. - i.m. - i.v.	6 uur	3 à 4 maal per dag
Dihydrocodeinetartraat	p.o.	12 uur	max. 2 maal per dag
Dextropropoxyfeenhydrochloride	p.o.	6-12 uur	1 à 2 per dag
Dextropropoxyfeenhydrochloride + paracetamol	p.o.	6-12 uur	-
Hyoscinehydrobromide + morfinehydrochloride	i.m. - s.c.	2-4 uur	-
Naloxonhydrochloride + tilidinehydrochloride	p.o.	3.5-5 uur	max. 4 maal per dag 10 à 20 druppels

Hoofdstuk 3. Indicaties

Wat betreft de behandeling van kankerpijn heeft de Wereldgezondheidsorganisatie een laddersysteem, bestaande uit 3 treden (zie figuur), voorgesteld. Algemeen kan men stellen dat die analgeticaladder niet alleen geldt bij de behandeling van kankerpijn maar ook hanteerbaar is bij de behandeling van acute en chronische pijn. Afhankelijk van de ernst van de pijn en de diagnose zal men de analgetica starten op het niveau van trede 1,2 of 3.



(MeReC 2000)

3.1. Paracetamol *(MeReC 2000, Farmacotherapeutisch Kompas, Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium)*

Paracetamol is aangewezen ter behandeling van milde tot matige pijnklachten. Paracetamol heeft koortswerende eigenschappen en werkt centraal. Paracetamol heeft geen ontstekingsremmende werking.
Paracetamol wordt gegeven bij koorts en pijn bij griep, verkoudheid en na vaccinatie, bij hoofdpijn, kiespijn, zenuwpijn, gewrichtspijn, rugpijn, spierpijn of menstruatie pijn, bij postoperatieve pijn en bij pijn bij maligne aandoeningen

3.2. Pyrazolon derivaten *(AVGI compendium)*

Metamizol is enkel geïndiceerd bij de behandeling van koorts die niet reageert op andere koortswerende middelen of bij de symptomatische behandeling van hevige pijn.

3.3. Nefopam *(AVGI compendium)*

Nefopam kan men toedienen bij de symptomatische behandeling van matige of ernstige pijn.

3.4. **NSAIDs** *(MeReC 2000, Farmacotherapeutisch Kompas, Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium)*

NSAIDs worden vooral gegeven ter behandeling van pijn met een duidelijke ontstekings-component of botpijn:

- degeneratieve en ontstekingachtige aandoeningen van gewrichten (arthrosis deformans), pezen (tendovaginitis) en slijmbeurzen (bursitiden);
- inflammatoire gewrichtsaandoeningen; reumatische gewrichtsontsteking; systemische Lupus Erythematosus* met gewrichtsmanifestaties, arthritis bij psoriasis*; reactieve artritiden, de ziekte van Bechterew* en bij juveniele reumatische gewrichtsontsteking;
- traumatische aandoeningen zoals haemarthrosis*, acute traumatische peesschedeontsteking en spiercontusies;
- postoperatieve pijn;
- oppervlakkige thrombophlebitis*;
- menstruatiepijnen;
- acute jichtaanval;
- nier en galsteenkoliek;
- hoofdpijn;
- kiespijn en pijn na tandheelkundige ingrepen;
- spierpijn.

Bovendien kunnen salicylaten in lage dosering ook worden toegepast als aggregatie remmer van de bloedplaatjes bij de secundaire preventie van een hartinfarct en na TIA's* of een herseninfarct mits een risico op bloedingen ter hoogte van de hersenen uitgesloten is. Ze worden ook gegeven bij vasculaire dementie, bij de behandeling van instabiele angina pectoris* en ter preventie van cardiovasculair overlijden bij stabiele angina pectoris.

3.5. **Narcotische analgetica** (*Farmacotherapeutisch Kompas*)

De analgetica uit deze groep worden bij voorkeur alleen toegediend bij pijn die niet of niet meer voldoende kan worden bestreden met niet-narcotische analgetica of met andere therapeutische maatregelen. Deze terughoudendheid wordt ingegeven door de kans op afhankelijkheid (verslaving) bij het gebruik van narcotische analgetica.

Methadon, een opiaatagonist met sterk analgetische werking wordt ook gegeven als vervangmiddel bij een ontwenningskuur van narcotica.

Hoofdstuk 4. Werkzaamheid

Alhoewel volgens de bijsluiters, analgetica geïndiceerd zijn voor een breed gamma aan aandoeningen en symptomen, werd voor slechts een deel van deze indicaties de effectiviteit en veiligheid onderzocht aan de hand van klinische studies.
Literatuurstudie binnen deze domeinen werd verricht door de Cochrane Collaboration*, het Nederlandse Huisartsen Genootschap en Clinical Evidence*. Hun bevindingen worden hieronder beschreven.

Op te merken valt dat voor veel van deze indicaties, niet-medicamenteuze behandelingen zoals fysiotherapie, sport, houdingscorrectie, psychologische ondersteuning enz. ook hun plaats hebben. Deze niet-medicamenteuze behandelingen worden niet besproken gezien dit dossier zich toespitst op de medicamenteuze behandeling van pijn.

4.1. Medicamenteuze behandeling van traumatische knieproblemen

Studies naar het effect van paracetamol en NSAIDs op het beloop en herstel van traumatische knieproblemen zijn volgens de NHG-Standaard *(Van der Plas 1998)* niet gevonden. Indien de patiënt behoefte heeft aan pijnstilling kunnen analgetica worden voorgeschreven. Om redenen van ongewenste effecten, contra-indicaties en prijs is paracetamol eerste keus. Tweede keus zijn NSAIDs, waarbij de voorkeur uitgaat naar de middelen die de minste kans geven op maagdarm bijwerkingen *(Anoniem 1994).*

4.2. Medicamenteuze behandeling van niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen

- Bij artrose van de knie kunnen volgens de Nederlandse Standaard *(Bijl 1998)* naast de algemene adviezen ook analgetica worden voorgeschreven. De voorkeur gaat uit naar paracetamol 3-4 dd 1000 mg, omdat van NSAID's onvoldoende is aangetoond dat zij superieur zijn aan paracetamol. Bovendien is er bij NSAID-gebruik meer kans op ongewenste effecten. (*Bradley 1991, Bradley 1992, Towheed 1997, Williams 1993)*

- In een Cochrane* review *(Watson 2001)* wordt een systematisch overzicht gegeven van het gebruik van NSAIDs bij de behandeling van arthrose van de knie.
  Deze literatuurstudie had als doel na te gaan of er een verschil is in effectiviteit tussen de NSAIDs wat betreft de symptomatische behandeling van arthrose van de knie. Gezien de dosissen in de verschillende klinische studies niet met elkaar te vergelijken waren kan men niet besluiten dat het ene NSAID effectiever zou zijn dan het andere. Indien men een NSAID wil voorschrijven, dan moet de selectie gebeuren op basis van het bijwerkingprofiel, de karakteristieken van de patiënt en het prijskaartje

- In een literatuuronderzoek van Projekt Farmaka *(van Driel 1999)* wordt het gebruik van NSAIDs en paracetamol besproken bij de behandeling van knieartrose.
  Op *korte* termijn zijn NSAIDs doeltreffend bij patiënten met knieartrose. In vergelijking met placebo hebben NSAIDs een beter effect op de symptomen van artrose (o.m. pijn) en op het algemeen functioneren. Op *lange* termijn werd geen verschil gevonden tussen NSAIDs en placebo. De uitval was hoog o.m. omwille van ongewenste effecten en een gebrek aan effect.

Het effect van paracetamol op *korte* termijn is vergelijkbaar met het effect van NSAIDs; met uitzondering van pijn bij rust, waarvoor NSAIDs een beter resultaat geven. In 1 studie op *lange* termijn was de uitval (beslissing van de patiënten om niet langer aan de studie deel te nemen) zowel voor paracetamol als voor het onderzochte NSAID hoog. Patiënten die één NSAID namen gedurende 2 jaar ondervonden eenzelfde effect op klinisch relevante parameters als patiënten die 2 jaar paracetamol namen.
De doeltreffendheid van NSAIDs onderling is niet verschillend wat betreft behandeling van knieartrose bij toepassing van equivalente doseringen*.
Wat betreft de effectiviteit van COX-2 bleek rofecoxib even effectief te zijn als diclofenac. Op te merken valt dat in de gepubliceerde studies, het uitvalspercentage in beide groepen even hoog is. Patiënten verlieten de studie door gebrek aan lange termijn effect en door het optreden van ongewenste effecten.

- In *La Revue Prescrire (1997)* werden de resultaten besproken van een klinische studie die het effect van tramadol onderzocht bij pijn tengevolge van knie- of heupartrose. In totaal werden 264 patiënten in de studie opgenomen met matige tot ernstige pijnklachten, die persisteerden ondanks een week pijntherapie met paracetamol. De patiënten werden behandeld met tramadol 3x100 mg of dextropropoxyfeen 3x100 mg per dag. Uit de studie blijkt dat men een vergelijkbare pijnstilling verkreeg in de beide groepen maar dat er significant meer gevallen van uitval en ongewenste effecten waren in de tramadolgroep dan in de dextropropoxyfeen groep.

Medicamenteuze behandeling van niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen:

Op **korte termijn** is het effect van paracetamol te vergelijken met het effect van NSAIDs, met uitzondering van pijn bij rust waarvoor NSAIDs een beter resultaat geven. Op **lange termijn** is paracetamol even effectief als NSAIDs.
De doeltreffendheid van NSAIDs onderling is niet verschillend dus men kan niet besluiten dat het ene NSAID effectiever zou zijn dan het andere.

4.3 Medicamenteuze behandeling van lage rugpijn

- ACUTE LAGE RUGPIJN

De Nederlandse Standaard *(Faas 1996)* stelt dat het effect van pijnstilling op de verkorting van de duur van de rugpijnepisode onvoldoende is aangetoond. Er is slechts één onderzoek waarbij een NSAID (piroxicam) een gunstig effect op het beloop heeft. Vooralsnog is onduidelijk of de NSAIDs een beter effect hebben dan andere analgetica bij rugpijn. De beschikbare NSAIDs vertonen in het algemeen onderling weinig verschil in effect, zodat het bijwerkingprofiel en tenslotte de prijs de keuze bepalen. Als pijnstilling noodzakelijk is kiest men voor paracetamol als eerste keus. De tweede keus is dan een NSAID met een relatief gunstig bijwerkingprofiel (ibuprofen, diclofenac en naproxen). *(Amelie 1987, Brown 1986, Brooks 1991, Langman 1994)*

In Clinical Evidence* *(van Tulder 2002)* wordt de effectiviteit van NSAIDs onderzocht bij de behandeling van lage rugpijn en gaan de auteurs na of er interindividuele verschillen zijn.
Uit onderzoek van één systematische review* en een aanvullende RCT blijken NSAIDs effectiever te zijn dan placebo bij de behandeling van patiënten met acute lage rugpijn. Behandeling met NSAID resulteert in een significant groter aandeel van patiënten met

algemene verbetering na 1 week en vermindert significant het aandeel van mensen die bijkomende analgetica nodig hebben.

Er wordt geen verschil in pijnstillend effect gevonden tussen de verschillende NSAIDs onderling en tussen NSAIDs en andere behandelingen (paracetamol, opioïden, spierrelaxantia).

Uit het literatuuronderzoek van Projekt Farmaka *(van Driel 1999)* blijkt dat NSAIDs effectief zijn bij de behandeling van lage rugpijn. Onderzoek naar de effectiviteit van NSAIDs t.o.v. paracetamol bij acute lage rugpijn is beperkt. Eén studie van voldoende kwaliteit vindt een vergelijkbaar effect van NSAIDs en paracetamol bij patiënten met een opstoot van mechanische of degeneratieve lage rugpijn.

De meeste studies naar het vergelijkend effect van NSAIDs bij acute lage rugpijn zijn van een povere kwaliteit. Uit de studies van goede kwaliteit kan men niet concluderen dat er een verschil is in effectiviteit tussen de verschillende NSAIDs.

Medicamenteuze behandeling van acute lage rugpijn:

NSAIDs zijn effectief bij de behandeling van lage rugpijn. Uit de beschikbare studies van goede kwaliteit kan men niet concluderen dat er een verschil is tussen de verschillende NSAIDs wat betreft effectiviteit in de behandeling van acute lage rugpijn.

Onderzoek naar de effectiviteit van NSAIDs t.o.v. paracetamol bij acute lage rugpijn is beperkt, doch in de beschikbare literatuur vindt men een vergelijkbaar effect van NSAIDs en paracetamol.

- Chronische lage rugpijn

Wat betreft chronische lage rugpijn werden volgens Van Tulder *(2002)* tot nu toe slechts 2 gerandomiseerde klinische studies georganiseerd. Uit de laatste studie blijkt tramadol gunstiger te zijn dan placebo bij de behandeling van chronische lage rugpijn. Uit de andere studie blijkt dat diflunisal (een NSAID) effectiever is dan paracetamol wat betreft de symptomatische behandeling van chronische lage rugpijn. Men dient wel op te merken dat het hier om een kleine studie gaat waarbij slechts 29 personen in de studie werden opgenomen.
In 1 RCT wordt gevonden dat naproxen effectiever is dan placebo in het verlichten van de pijn. In systematische reviews wordt geen verschil gevonden tusen NSAIDs onderling. Wat betreft de vergelijking NSAID versus analgetica, zijn de resultaten tegenstrijdig: de twee bestaande RCTs komen tot tegengestelde besluiten.

Uit de literatuurstudie van Projekt Farmaka *(van Driel 1999)* blijkt dat de effectiviteit van NSAIDs t.o.v. placebo en de effectiviteit van NSAIDs t.o.v. paracetamol bij chronische lage rugpijn onvoldoende is onderzocht.

Het onderzoek naar de vergelijkende effectiviteit van NSAIDs onderling bij patiënten met chronisch lage rugpijn is beperkt - aan de hand van de beperkte informatie kan men geen conclusies trekken.

Medicamenteuze behandeling van chronische lage rugpijn:

De effectiviteit van NSAIDs t.o.v. placebo en de effectiviteit van NSAIDs t.o.v. paracetamol is onvoldoende onderzocht. Uit de beschikbare literatuur kan men dus geen conclusies trekken.

4.4 Behandeling van osteoarthrose van de heup

Towheed et al *(2001)* onderzoeken de werkzaamheid en het bijwerkingprofiel van de verschillende NSAIDs bij de behandeling van osteo-artrose van de heup. Deze review gebeurde op basis van alle gerandomiseerde klinische studies met NSAIDs bij osteoartrose van de heup.
Uit de klinische studies bleek dat de NSAIDs superieur waren aan placebo wat betreft pijnbestrijding maar men kon geen onderlinge verschillen wat betreft effectiviteit en toxiciteit aantonen.
Een combinatie therapie van paracetamol + codeïne versus enkel paracetamol was niet effectiever in de symptomatische behandeling van de pijnklachten. Een combinatietherapie van naproxen + paracetamol was duidelijk effectiever in pijnbestrijding dan een medicamenteuze therapie met enkel naproxen.

Uit het literatuuronderzoek van Projekt Farmaka *(van Driel 1999)* blijkt dat NSAIDs op *korte* termijn doeltreffend zijn bij patiënten met heupartrose. In vergelijking met placebo hebben NSAIDs een beter effect op de symptomen van artrose (o.m. pijn) en op het algemeen functioneren. Op *lange* termijn werd geen verschil gevonden tussen NSAIDs en placebo. De uitval was hoog o.m. omwille van ongewenste effecten en een gebrek aan effect.
De doeltreffendheid van NSAIDs onderling is niet verschillend wat betreft behandeling van heupartrose bij toepassing van equivalente doseringen.
Wat betreft de werkzaamheid van COX-2 bleek rofecoxib even effectief te zijn als diclofenac. Op te merken valt dat in de gepubliceerde studies, het uitvalspercentage in beide groepen even hoog is. Patiënten verlieten de studie door gebrek aan langetermijneffect en door het optreden van ongewenste effecten

In *La Revue Prescrire (1997)* werden de resultaten besproken van een klinische studie die het effect van tramadol onderzocht bij pijn tengevolge van knie- of heupartrose. In totaal werden 264 patiënten in de studie opgenomen met matige tot ernstige pijnklachten, die persisteerden ondanks een week pijntherapie met paracetamol. De patiënten werden behandeld met tramadol 3x100 mg of dextropropoxyfeen 3x100 mg per dag. Uit de studie blijkt dat men een vergelijkbare pijnstilling verkreeg in de beide groepen maar dat er significant meer gevallen van uitval en ongewenste effecten waren in de tramadolgroep dan in de dextropropoxyfeen groep.

Medicamenteuze therapie van osteoarthrose van de heup:

Op korte termijn zijn NSAIDs en paracetamol doeltreffend bij patiënten met heupartrose.
Men kon geen verschil aantonen wat betreft effectiviteit tussen de verschillende NSAIDs.
Op lange termijn kon men geen verschil aantonen tussen NSAIDs en placebo wat betreft effectiviteit.

4.5 Behandeling van nekpijn

Binder *(2002)* kan niet concluderen dat analgetica effectief zijn ter behandeling van nekpijn alhoewel deze medicatie vaak gebruikt wordt in de eerste lijn. Op te merken valt dat er geen gerandomiseerde klinische studies verricht zijn die het effect van analgetica en NSAIDs ter behandeling van nekpijn onderzochten.

4.6 Behandeling van pijn ten gevolge van osteoarthrose

Scott et al *(2002)* stellen vast dat zowel eenvoudige analgetica (paracetamol) als NSAIDs de pijn tengevolge van artrose verminderen. Aan de hand van de literatuurstudie kan men echter niet besluiten dat NSAIDs superieur zijn aan paracetamol of dat er binnen de NSAIDs onderling, een verschil is wat betreft hun effectiviteit.

Towheed et al (2003) onderzoeken in een Cochrane* review wat de plaats is van paracetamol in de behandeling van osteoarthrose van heup of knie. De auteurs besluiten dat NSAIDs beter zijn dan paracetamol met betrekking tot verbetering van de pijn, maar niet wat betreft een verbetering van de functie. De effectgrootte van deze behandeling was bescheiden en de gemiddelde duur van de studies bedroeg slechts 6 weken. Bij mensen met matige tot ernstige pijn, zouden NSAIDS effectiever zijn dan paracetamol.

4.7 Behandeling van schouderpijn

Speed et al *(2002)* stellen dat schouderpijn op zich geen diagnose is doch een klacht bij een variatie aan schouderproblemen.
Er bestaan geen systematische reviews of gerandomiseerde klinische studies die het effect van 'eenvoudige analgetica' (paracetamol of opiaten) ter behandeling van schouderpijn onderzochten.
Twee systematische reviews toonden een zwak gunstig effect aan van NSAIDs ten opzichte van placebo bij de behandeling van schouderpijn.

Uit het literatuuronderzoek van Projekt Farmaka *(van Driel 1999)* blijkt dat de klinische studies naar de effectiviteit van NSAIDs bij de behandeling van schouderpijn - schouderklachten van een matige kwaliteit zijn. Uit één placebo-gecontroleerde* klinische studie van voldoende kwaliteit blijkt dat een behandeling met een NSAID (flurbiprofen gedurende 2 weken) een significant beter effect heeft dan placebo bij patiënten met een acute bursitis of peesontsteking.
Het gebruik van NSAIDs bij chronische schouderklachten is onvoldoende onderzocht - men kan dus geen conclusies trekken wat betreft hun effectiviteit op dit vlak.
De effectiviteit van NSAIDs versus paracetamol bij patiënten met schouderklachten is niet onderzocht.
De studies naar het onderling verschil in effectiviteit van NSAIDs bij patiënten met schouderklachten zijn van lage kwaliteit. De resultaten van deze studies tonen geen onderling verschil tussen NSAIDs wat betreft hun effectiviteit, doch gezien de geringe kwaliteit van de studies moet men dit kritisch beschouwen.

Medicamenteuze therapie van schouderpijn:

De klinische studies naar de effectiviteit van NSAIDs bij de behandeling van schouderpijn zijn van een matige kwaliteit. Uit één placebo-gecontroleerde klinische studie van voldoende kwaliteit blijkt de behandeling met NSAIDs (gedurende 2 weken) effectiever te zijn dan placebo. De beschikbare literatuur toont geen verschil in effectiviteit tussen de NSAIDs wat betreft behandeling van schouderpijn. Men kan geen conclusies trekken over de effectiviteit van paracetamol vs NSAIDs en het effect van NSAIDs op chronische schouderklachten gezien dit onvoldoende werd onderzocht.

4.8. Behandeling van chronische spanningshoofdpijn

Volgens Bahra *(2001)* bestaan er geen gerandomiseerde klinische studies die het effect van analgetica bij de behandeling van spanningshoofdpijn aantonen. Observationele studies* hebben aangetoond dat het chronisch gebruik van analgetica (2-3 x per week) aanleiding geeft tot chronische hoofdpijn en een gedaalde effectiviteit van de analgetica.

4.9. Behandeling van migraine

Uit de Transparantiefiche over geneesmiddelen bij migraine *(2003)* blijken paracetamol of aspirine werkzamer te zijn dan placebo in het verlichten van de hoofdpijnklachten. Een combinatie paracetamol plus codeïne is eveneens werkzaam. Ook de NSAIDs blijken effectiever dan placebo voor het verlichten van de hoofdpijnklachten.
Er zijn slechts weinig vergelijkende studies tussen producten onderling. Wat betreft paracetamol versus NSAIDs zijn de resultaten tegenstrijdig.

4.10. Behandeling van menstruatiepijn

Uit een overzicht van gerandomiseerde klinische studies *(Wilson 2001)* blijkt aspirine effectiever te zijn dan placebo; doch minder effectief dan naproxen en ibuprofen bij de behandeling van menstruatiepijn. In een klinische studie werd de werkzaamheid van paracetamol versus placebo onderzocht doch men kon geen verschil in effectiviteit aantonen. Eén studie onderzocht het effect van paracetamol in combinatie met een narcotisch analgeticum (dextropropoxyphene). Uit deze studie bleek deze combinatie superieur te zijn aan placebo.

4.11. Behandeling van acute pijn

In een systematische review *(Edwards 2001)* worden het pijnstillend effect en mogelijke ongewenste effecten van een éénmalige dosis van acetylsalicylzuur bij de behandeling van matige tot ernstige acute pijn onderzocht.
Uit de literatuurstudie blijkt dat acetylsalicylzuur effectief is bij de behandeling van matige tot ernstige acute pijn. Als ongewenste effecten werden sufheid en maagirritatie het frequentst gerapporteerd alhoewel het om studies ging met een éénmalige dosering. Uit de studies bleek dat acetylsalicylzuur een zelfde pijnstillend effect had als paracetamol.

In *La Revue Prescrire (1997)* werden de resultaten van een meta-analyse beschreven die het effect van tramadol onderzocht bij acute pijn die optrad na chirurgie.

Tramadol bij éénmalige dosering: volgens de gegevens van een meta-analyse (18 studies waarvan slechts 1 gepubliceerd werd - in totaal 3453 patiënten) is, na een éénmalige inname het pijnstillend effect van tramadol te vergelijken met het effect van aspirine+codeïne of met paracetamol + codeïne. In één studie (144 patiënten) die niet in de meta-analyse werd opgenomen maar in detail werd gepubliceerd, is een éénmalige dosis van paracetamol 1000 mg + codeïne 60 mg doeltreffender dan 50 of 100 mg tramadol. Geen van beide doses tramadol toonde een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. Binnen deze studie bleek ook dat 52% van de patiënten (37 op 71) die behandeld werden met tramadol ongewenste effecten meldden ten opzichte van 27 % bij de paracetamol+codeïne groep. Meer patiënten in de tramadol groep (40% onder de 50 mg dosis, 33% onder de 100 mg dosis) hadden last van braken, tegenover 14% onder paracetamol + codeïne en 14% onder placebo.
Tramadol bij veelvuldige dosering: uit de resultaten van een dubbelblinde klinische studie waarbij 452 patiënten behandeld werden met placebo of tramadol (100 mg 4x per dag, 50 mg 4x per dag en 50 mg 2x per dag) na een tandheelkundige ingreep bleek tramadol effectiever te zijn dan placebo. Een optimale dosering van tramadol kon niet worden aangetoond. In een andere studie werden 400 patiënten met pijn na tandextractie ingesloten. Deze patiënten werden behandeld met placebo of tramadol (50 mg, 75 mg of 100 mg) om de 6 uur gedurende 1 dag. Indien de patiënten gedurende die periode terug pijn ondervonden waren ze vrij om een NSAID (ibuprofen) te gebruiken als rescue medication*. Uit de studie bleek tramadol duidelijk effectiever te zijn dan placebo. In een andere studie werden 120 patiënten gedurende de eerste 24 uur postoperatief (na een orthopedische ingreep) om de 6 uur behandeld met tramadol (50 mg of 100 mg) of placebo. De effectiviteit van deze middelen werd met elkaar vergeleken afhankelijk van het gebruik van morfine als rescue medication. Uit de studie blijkt dat enkel tramadol 100 mg effectiever is dan placebo en dit enkel gedurende de eerste 6 uur na de ingreep en niet over de totale duur van de ingreep.

4.12 Behandeling van chronische pijn (kankerpijn, neurologische pijn of pijn bij terminaal zieke patiënten) *(Brouwers 1998, Geneesmiddelenbrief 1999)*

De algemene principes bij de behandeling van chronische pijn bestaan uit: voorkeur voor orale toediening, het gebruik van vaste doseringen om continue pijnstilling te verkrijgen en het aanpassen van de dosis als doorbraakpijn optreedt. De therapie moet gericht zijn op het voorkómen en het niet telkens behandelen van pijn.

Algemeen kan men stellen dat men nociceptieve chronische pijn gaat behandelen volgens de WHO (World Health Organisation) ladder. Deze WHO pijnladder bestaat uit 3 stappen.

- STAP I: MILDE PIJN : GEBRUIK VAN NIET-NARCOTISCHE ANALGETICA

  In stap 1 geniet het gebruik van paracetamol als pijnstillend middel de voorkeur gezien zijn bewezen effectiviteit en geringe ongewenste effecten.
  Omwille van hun ongewenste effecten zijn NSAIDs geen eerstekeus producten voor de behandeling van maligne pijn. Onder artsen leeft het idee dat NSAIDs een toegevoegde waarde hebben bij het behandelen van botpijn maar dit werd niet in de literatuur bewezen. Uit literatuurgegevens blijkt dat aspirine effectief is als pijnstiller bij pancreaskanker. Dit werd niet bewezen voor de andere NSAIDs. Gebruik van NSAIDs in combinatie met corticosteroïden, methotrexaat of cisplatinum is tegenaangewezen. Gezien deze laatste middelen frequent gegeven worden aan patiënten met kanker, is het feit dat deze middelen niet mogen gecombineerd worden met NSAIDs toch een probleem.
  Als men toch NSAIDs wil toedienen dan gaat de voorkeur naar middelen met het geringst risico op ongewenste effecten zoals ibuprofen, diclofenac of naproxen.

- Stap II: Matige pijn: gebruik van zwak werkende narcotische analgetica in combinatie met middelen uit stap 1

Stap II van de WHO pijnladder bij chronisch maligne pijn behelst het toevoegen van zwakwerkende narcotische analgetica aan stap I. Er is slechts beperkt onderzoek dat de effectiviteit van deze middelen bij chronische pijn aantoont. Daarenboven geven deze middelen vergelijkbare ongewenste effecten als morfine (een sterk werkend analgeticum).
De overgang naar stap II gebeurt dus enkel als er onvoldoende pijncontrole is met de geneesmiddelen van stap I.

Codeïne is een zwak narcotisch analgeticum doch met ongewenste effecten identiek aan die van morfine. Door grote verschillen tussen de patiënten wat betreft de omzetting van codeïne tot morfine, is het effect variabel en onvoorspelbaar. Dit wordt bevestigd door het feit dat er geen eensgezindheid bestaat over de optimale en maximale dosis van codeïne.
Het gebruik van paracetamol en codeïne in mengpreparaten met standaarddoses of afzonderlijk in aangepaste dosis, moet individueel geëvalueerd worden. Belangrijk blijft op te merken dat codeïne in hoge doses praktisch dezelfde ongewenste effecten vertoont als morfine, terwijl het effect minder is.
Door het wisselende en onvoorspelbare effect van codeïne, een gebrek aan eensgezindheid over de optimale en maximale dosering van codeïne en door de problemen met de dosering van paracetamol en codeïne, heeft de combinatie van paracetamol en codeïne een beperkte plaats bij de behandeling van chronische pijn.

Er zijn in de literatuur geen gegevens beschikbaar over het bewijs van effectiviteit en veiligheid van buprenorfine, pentazocine, tramadol en tilidine-naloxone bij de behandeling van chronische pijn.
Dextropropoxyfeen heeft geen plaats bij de behandeling van chronische pijn gezien het hoog risico op ademhalingsdepressie na inname van het middel.

- Stap III: Ernstige pijn: gebruik van sterk werkende narcotische analgetica in combinatie met middelen uit stap I.

Wat betreft sterk werkende narcotische analgetica kan men kiezen uit morfine of fentanyl. Morfine kan men peroraal of subcutaan toedienen. Wat betreft de orale toediening van morfine start men aan een bepaalde standaarddosis en gaat (indien nodig) gradueel opbouwen. Eens een goede pijnstilling wordt bereikt gaat men over op een langwerkend morfine preparaat.
Indien men gradueel de dosis van morfine opdrijft is er in principe geen maximale dosis vanwege de tolerantie-ontwikkeling (zie deel gewenning en afhankelijkheid) wat betreft de ongewenste effecten.
Het afbouwen van morfine dient traag te gebeuren aan een ratio van 25%.
Morfine gaat men subcutaan toedienen indien orale therapie niet meer mogelijk is.

Sterke narcotische analgetica kan men ook transdermaal* toedienen. De transdermale toedieningsvorm van fentanyl kan een alternatief zijn voor het subcutaan toedienen van morfine. Deze pleisters zijn eenvoudig in gebruik doch het is moeilijk om de juiste dosering te vinden in het begin van de behandeling. Ze zijn tegenaangewezen bij niet-stabiele pijn en men moet rekening houden met locale reacties en de lange duur van mogelijk ongewenste effecten.

Bij kankerpatiënten met neurogene pijn die onvoldoende reageren op hoge dosis morfine is aangetoond dat de overgang op methadon succes kan hebben. Dit dient echter voorzichtig te gebeuren door de dosis morfine langzaam af te bouwen en de dosis methadon langzaam te verhogen. Door de lange halfwaardetijd is er echter gevaar op accumulatie. Om die reden wordt de behandeling met methadon beter toevertrouwd aan deskundigen op dit gebied.

In *La Revue Prescrire (1997)* werden de resultaten besproken van een dubbel blinde studie bij 390 patiënten, ouder dan 65 jaar, met chronische pijnklachten. De patiënten werden gedurende 4 weken behandeld met tramadol of met paracetamol + codeïne. De patiënten konden zelf hun dosis aanpassen afhankelijk van de ernst van hun pijnklachten. Dit noemt men ook 'patiënt gecontroleerde pijnstilling'. Uit de resultaten blijkt dat het pijnstillend effect tussen de beide groepen niet statistisch significant was. Men kon geen verschil tussen de beide groepen aantonen wat betreft het optreden van ongewenste effecten, maar het was wel zo dat voornamelijk patiënten die behandeld waren met tramadol, niet langer aan de studie wensten deel te nemen ten gevolge van deze ongewenste effecten.
Het effect van tramadol op kankerpijn werd enkel onderzocht in twee kleine klinische studies (respectievelijk 20 en 64 patiënten). Uit de resultaten van die studies blijkt dat tramadol per oraal minder doeltreffend was in de pijnbestrijding ten opzichte van een behandeling met per oraal morfine.

Medicamenteuze behandeling van chronische pijn:

Pijnbehandeling volgens WHO ladder ==> opklimmende stappen afhankelijk van de toename in de pijnklachten.

- Stap 1: gebruik van niet-narcotische analgetica.

- Stap 2: gebruik van zwak werkend narcotisch analgeticum in combinatie met een middel uit stap 1.

- Stap 3: gebruik van sterk werkend narcotisch analgeticum in combinatie met een middel uit stap 1.

De algemene principes bestaan uit het bij voorkeur gebruiken van orale toediening, het gebruik van vaste doseringen om continue pijnstilling te verkrijgen en het aanpassen van de dosis als doorbraakpijn optreedt.

4.13 Medicamenteuze behandeling van pijn bij kinderen *(Semmekrot 1998)*

Chronische pijn bij kinderen betreft vooral pijn bij kanker en pijn van het bewegingsapparaat. Het maken van een keuze wordt bemoeilijkt door het feit dat er vrijwel geen gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn verricht bij kinderen met acute en chronische pijn. Ook over de ongewenste effecten van de verschillende middelen is veel minder bekend dan bij volwassenen.
De medicamenteuze behandeling van chronische pijn gebeurt volgens de WHO ladder.

Geneesmiddelen met een effect op acute en milde chronische pijn zijn op de eerste plaats paracetamol of de NSAIDs ibuprofen, diclofenac, naproxen of acetylsalicylzuur. Het laatste middel is niet aangewezen bij jonge kinderen met een ziekte die met koorts gepaard gaat.
Bij de behandeling van matige pijn komt de combinatie van paracetamol met codeïne in aanmerking. Andere combinatiepreparaten zijn onvoldoende onderzocht.
Bij de behandeling van ernstige pijn komen de sterk narcotische analgetica in aanmerking. De beste toedieningsweg is oraal. Transdermale toediening van fentanyl is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen wat de plaats ervan is bij de behandeling van chronische pijn bij kinderen.
Voor methadon, pethidine en pentazocine is vanwege ongewenste effecten geen plaats bij de behandeling van acute en chronische pijn bij kinderen. Tramadol en buprenorfine zijn onvoldoende onderzocht bij kinderen, zodat ook deze middelen niet zijn aan te bevelen.

Hoofdstuk 5. Contra-indicaties

5.1. Paracetamol *(AVGI Compendium)*

Paracetamol is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Het mag ook niet worden toegediend aan patiënten met een bewezen overgevoeligheid voor paracetamol of fenacetine.

5.2 Pyrazolon derivaten (Novalgine®)*(AVGI Compendium)*

Metamizol is absoluut tegenaangewezen bij patiënten met een overgevoeligheid aan pyrazolon derivaten, een overgevoeligheid aan andere NSAIDs, hepatische porfyrie* en congenitale glucose-6-fosfaat-dehydrogenase* deficiëntie, want bij deze patiënten kan metamizol bloedafbraak veroorzaken. Metamizol is ook absoluut tegenaangewezen bij patiënten met bloeddyscrasie*.

Wegens de kans op allergische reacties raadt men het gebruik van metamizol af bij patiënten met bronchiaal astma, netelroos, hooikoorts, allergische reacties op alcohol en patiënten met een intolerantie voor analgetica.
In geval van allergische reacties op metamizol kan kruisgevoeligheid* met andere analgetica voorkomen.
Bij patiënten met een lage bloeddruk of met een instabiele bloedcirculatie raadt men af om metamizol intraveneus toe te dienen.
Metamizol mag men niet toedienen aan zuigelingen onder de 3 maand of aan zuigelingen die minder dan 5 kg wegen.

5.3 Nefopam (Acupan®)*(AVGI Compendium)*

Het gebruik van nefopam is tegenaangewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen en mag niet worden toegediend aan patiënten die mono-amine-oxidase inhibitoren* innemen. Nefopam mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
Omwille van zijn anticholinerge* eigenschappen kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken bij patiënten met glaucoom*, een vergrote prostaat of die moeilijkheden hebben met het plassen.

5.4 NSAIDs

5.4.1 Acetylsalicylzuur *(AVGI Compendium)*

Behandeling met acetylsalicylzuur is tegenaangewezen bij patiënten met maagdarm zweren, patiënten met een verhoogde neiging tot bloedingen en gelijktijdig gebruik van stollingsremmende medicaties. Het is ook af te raden voor die patiënten met astma of een bekende overgevoeligheid aan salicylaten of kruisallergie met andere NSAIDs.
Gebruik van acetylsalicylzuur is ook tegenaangewezen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, bij leverfalen en bij glucose-6-fosfaatdehydrogenase tekort.

Gebruik van acetylsalicylzuur is tegenaangewezen tijdens de zwangerschap en dan voornamelijk tijdens de laatste 3 maanden.

5.4.2 Overige NSAIDs *(AVGI Compendium)*

Gebruik van NSAIDs is tegenaangewezen bij patiënten met een actief maagdarm ulcus of een voorgeschiedenis van een maagdarm ulcus, een maagontsteking of bloedbraken in het verleden. NSAIDs zijn tevens tegenaangewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma, netelroos of hooikoorts uitgelokt door inname van acetylsalicyl zuur of andere NSAIDs. Men raadt het gebruik van NSAIDs ook af bij patiënten met een matig of ernstig nierfalen, bij patiënten met manifeste leveraandoeningen en bij patiënten met een verhoogde kans op het optreden van bloedingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een verhoogde bloeddruk en hartfalen.

Als extra contra-indicaties gelden voor butazolidine ook een overgevoeligheid aan pyrazol derivaten, schildklieraandoeningen en het Syndroom van Sjögren*.

5.5. Narcotische analgetica *(bron AVGI compendium)*

Gebruik van narcotische analgetica is tegenaangewezen bij ademhalingsdepressie of chronische obstructieve aandoeningen van de luchtwegen. Ze zijn tevens niet aangewezen bij acuut leverlijden. Patiënten met een hersentrauma of met een risico op het optreden van een verhoogde druk ter hoogte van de hersenen mogen niet behandeld worden met narcotische analgetica. Narcotische analgetica zijn niet aangewezen ter behandeling van pijn bij acute buiksyndromen gezien ze de symptomen (belangrijk voor de diagnose) maskeren. Narcotische analgetica zijn tegenaangewezen bij shock en bij patiënten met een voorgeschiedenis voor morfine analoge producten.
Hun gebruik is niet aangewezen bij acute alcoholintoxicatie en/of bij overdreven inname van hypnotica, analgetica of van elk ander geneesmiddel met inwerking op het centraal zenuwstelsel.

Hoofdstuk 6. Ongewenste effecten

6.1 Gewenning en afhankelijkheid

6.1.1. GEWENNING EN AFHANKELIJKHEID VOOR NIET-NARCOTISCHE ANALGETICA

Algemeen kan men stellen dat er minder problemen zijn van gewenning en afhankelijkheid bij het gebruik van niet-narcotische analgetica ten opzichte van het optreden van deze fenomenen bij het gebruik van narcotische analgetica. Dit is zeker het geval indien men enkel enkelvoudige analgetica gebruikt en dit gedurende een korte periode. Toch zijn er ziektebeelden beschreven bij het langdurig gebruik van niet-narcotische analgetica. Deze ziektebeelden zijn de volgende:

- Chronische dagelijkse hoofdpijn (*Rapoport 1996, Pascual 1991, Le Jeunne 2001, Knuistingh Neven A).*

  Het optreden van chronische dagelijkse hoofdpijn als gewenningseffect is beschreven bij het gebruik van niet-narcotische analgetica. In de medische literatuur wordt dit fenomeen als analgetica rebound* hoofdpijn beschreven.
  Chronische dagelijkse hoofdpijn treedt op als gevolg van een langdurige behandeling van migraine of spanningshoofdpijn. Het klachtenpatroon verandert geleidelijk en het occasioneel voorkomen van de hoofdpijn verandert in het dagelijks optreden van hoofdpijn en dit voornamelijk 's ochtends. De hoofdpijn verdwijnt ongeveer 1 uur na inname van de analgetica. Uit epidemiologische studies blijkt dit fenomeen voornamelijk op te treden bij langdurig gebruik van analgetica; vooral bij vrouwen en bij patiënten in de leeftijdscategorie 31 tot 40 jaar. Een specifiek analgeticum als oorzakelijke factor kon niet worden aangetoond doch deze vorm van hoofdpijn werd beschreven bij gebruik van analgetica en ergotamine-analgetica.
  Als behandeling stelt men voor deze patiënten te hospitaliseren en de analgetica, de coffeïne en/of het ergotamine gebruik te stoppen. De ontwenningshoofdpijn die hierop volgt, treedt op binnen 48 uur en duurt ongeveer 1-2 weken. In Nederland heeft men ervaring met het ambulant onttrekken van de hoofdpijnmedicatie bij deze patiënten zodat hospitalisatie niet nodig is.
  Men kan 3 fases in de ontwenning omschrijven. De eerste fase is de verergeringfase en duurt 1-3 weken. Deze fase wordt gekenmerkt door een verergering van de hoofdpijn, algehele malaise met misselijkheid, braken of diarree, depressieve gevoelens, rusteloosheid, slaapstoornissen en trillen. De duur en de ernst hangt af van de onttrokken stof (ergotamine meer dan analgetica en coffeïne) en het aantal dagen per week waarop de stof ingenomen werd. De overgangsfase duurt 1-2 maanden waarin geen acute ontwenningsverschijnselen meer optreden maar waarin wel nog hoofdpijn aanwezig is. De hoofdpijn vermindert langzaam gedurende deze maanden.
  Als derde fase onderscheidt men de 'verbetering' en die is pas te merken na 2-3 maanden waarbij de hoofdpijnfrequentie vergeleken met de begintoestand met de helft is afgenomen.
  Gezien de ontwenning over maanden verloopt is het belangrijk de patiënten degelijk te informeren en te motiveren.

- Langdurig gebruik van samengestelde analgetica en het optreden van analgetica nefropathie (*McGoldrick 1997, Matzke 1997, Feinstein 2000, Rexrode 2001).*

  Analgetica nefropathie is een traag progressieve nierziekte; oorspronkelijk werd deze ziekte vooral toegeschreven aan gebruik van fenacetine. Recent epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat misbruik van gecombineerde analgetica preparaten in associatie met coffeïne en/of codeïne analgetica nefropathie kan veroorzaken. Dit onderwerp blijft echter controversieel gezien de laatste genoemde studies vatbaar waren voor kritiek wat betreft de gevolgde methodologie (vb gebrek aan standaardisatie vragenlijsten; moeilijke selectie cases en controles; recall bias*, lange termijn effecten van fenacetine...). Er is duidelijk een relatie tussen fenacetine gebruik en het optreden van analgetica nefropathie doch verder epidemiologisch onderzoek is nodig om de relatie met de andere pijnstillers aan te tonen.
  Uit een recent jaarverslag van de Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie *(1998)* blijkt dat van de 804 patiënten die in 1998 startten met dialyse, bij 7.2% nierfalen het gevolg was van een analgetica nefropathie. Het aantal nieuwe gevallen van analgetica nefropathie daalde over het verloop der jaren (12 nieuwe gevallen op 1 000 000 in 1994 tot 10/1 000 000 in 1998).

- Rol van coffeïne bij het optreden van gewenning

  Samengestelde analgetica bestaan vaak uit een combinatie van paracetamol of acetylsalicylzuur met toevoeging van coffeïne, codeïne of vitamine C.
  Door het toevoegen van coffeïne of codeïne kan men paracetamol of acetylsalicylzuur lager gaan doseren, maar dit nut is omstreden.

  La Revue Prescrire *(1997)* geeft de resultaten van een literatuurstudie weer die het effect van toevoeging van coffeïne aan paracetamol onderzocht. Paracetamol versus paracetamol in combinatie met coffeïne werd onderzocht bij patiënten met postoperatieve pijn en bij pas bevallen vrouwen met klachten van naweeën. In geen van beide patiënten groepen vond men dat toevoeging van coffeïne een krachtiger effect had dan paracetamol wat betreft het wegnemen van de pijn

  Feinstein *(2000)* geeft de resultaten van een systematische review van alle verschenen literatuur rond de mogelijke relatie tussen combinatie preparaten van analgetica met coffeïne en het gevaar op misbruik en verslaving. Die review gebeurde op vraag van de overheden van Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland door de 'Study Group on Analgesics and Nephropathy', een comité van vooraanstaande leden van de farmaceutische industrie. Afgaande op de beschikbare literatuur besloot dit comité dat er geen bewijs van het induceren van misbruik en afhankelijkheid door het toevoegen van coffeïne aan analgetica. Men zag wel een relatie tussen afhankelijkheid en combinatiepreparaten bestaande uit analgetica, fenacetine en coffeïne maar dit was volgens het comité volledig toe te schrijven aan fenacetine. Het comité besloot ook dat de kans tot het uitlokken van chronische dagelijkse hoofdpijn niet hoger lag bij gebruik van combinatiepreparaten bestaande uit analgetica + coffeïne ten opzichte van andere analgetica. Het comité besloot ook dat er geen bewijs was dat het stoppen met combinatiepreparaten bestaande uit analgetica + coffeïne moeilijker zou zijn dan voor andere analgetica preparaten.

  In hun artikel over gebruik en misbruik van OTC analgetica tonen Abbott et al *(1998)* aan dat er wel een mogelijk verband is tussen het uitlokken van misbruik en afhankelijkheid bij gebruik van combinatie preparaten bestaande uit analgetica + coffeïne. Volgens de auteurs is dit te verklaren door het uitlokken van psychotrope

effecten als een gevolg van een gewijzigde farmaco-kinetiek (snellere absorptie - sneller effect) na toevoegen van coffeïne.

Het optreden van gewenning en afhankelijkheid is beschreven bij het langdurig gebruik van codeïne (zie verder) maar zoals blijkt uit de literatuur heerst nog onduidelijkheid wat betreft het ontstaan van afhankelijkheid bij coffeïne *(Farmacotherapeutisch Kompas, Medical Letter 1993)* . Gezien hun nut zo omstreden is en wegens hun potentieel gevaar op het uitlokken van afhankelijkheid raadt men aan deze preparaten niet te gebruiken.

6.1.2. GEWENNING EN AFHANKELIJKHEID BIJ NARCOTISCHE ANALGETICA *(Farmacotherapeutisch Kompas, Medical Letter 1993)*

- Gewenning en fysische afhankelijkheid

Het optreden van gewenning komt vaak voor bij het chronisch gebruik van narcotische analgetica. De patiënt merkt dit doordat de duur van het pijnstillend effect gaat verkorten en de pijn gaat toenemen in intensiteit. Gewenning kan men voorkomen door niet-narcotische analgetica toe te voegen aan de therapie. Naast gewenning aan het pijnstillend effect ziet men ook een gewenning aan de ongewenste effecten. Dit betekent dat men bij gewenning de dosis van de narcotische analgetica kan opdrijven, teneinde een voldoende pijnstillend effect te bekomen, zonder dat dit een verhoogd risico op ongewenste effecten inhoudt:
Er bestaat een soort 'kruisgewenning'* tussen alle volledige agonisten, maar die is niet volledig. Het kan dus nuttig zijn om bij gewenning aan één narcotisch analgeticum van de klasse van de volledige agonisten, een ander narcotisch analgeticum (van dezelfde klasse) te proberen.

Lichamelijke afhankelijkheid gaat gepaard met het verschijnsel dat het lichaam slechts normaal kan functioneren zolang de stof waarvoor gewenning is opgetreden zich in een bepaalde concentratie in bloed en/of weefsels bevindt: bij staken van het gebruik of bij het toedienen van opiaat antagonisten, treden ontwenningsverschijnselen op: gapen; tranenvloed; zweten en onrustige slaap alsmede een gevoel van afkoeling (´cold turkey´). In een verder stadium heeft de patiënt last van mydriasis*, braken en diarree, zenuwpijnen, beven, spierkrampen en stijging van de bloeddruk. Daarbij kunnen hevige psychische reacties voorkomen zoals rusteloosheid; prikkelbaarheid en doodsangst.

- Psychische afhankelijkheid

Amerikaanse Guidelines *(National Clearinghouse)* stellen dat fysische afhankelijkheid en gewenning normale verschijnselen zijn bij langdurig gebruik van narcotische analgetica. Men moet dit echter onderscheiden van verslaving. Verslaving is een gedragssyndroom gekenmerkt door psychische afhankelijkheid en afwijkend gedrag. Verslaafden gebruiken medicatie op een compulsieve manier en niet voor medische doeleinden. Patiënten met chronische pijn moet men niet als verslaafden beschouwen enkel omdat ze behandeld worden met narcotische analgetica.

Psychische afhankelijkheid treedt niet op wanneer narcotische analgetica bij ernstige pijn worden gedoseerd in hoeveelheden die individueel zijn afgestemd en die adequate pijnbestrijding geven.

6.2. Andere ongewenste effecten

6.2.1. PARACETAMOL *(Projekt Farmaka 1999, Meyler's Side Effects of Drugs)*

Ongewenste effecten ter hoogte van het **maagdarm stelsel**: paracetamol veroorzaakt geen maagslijmvliesletsels, maag-darm ulcera of maag-darm bloedingen.

Ongewenste effecten ter hoogte van de **nier**:
- acute nierinsufficiëntie komt voor bij alcoholici en bij gebruik van hoge dosis. Acute nierinsufficiëntie bij het gebruik van therapeutische dosissen van paracetamol heeft men nog niet kunnen aantonen.
- er zijn gevallen beschreven van chronische nierinsufficiëntie bij langdurig gebruik van hoge doses van paracetamol.

Ongewenste effecten ter hoogte van de **lever**: paracetamol in overdosis (vanaf 10 gram) veroorzaakt acute levernecrose. Er bestaat geen overtuigend bewijs voor het optreden van chronische hepatitis na chronisch gebruik van paracetamol.

Alcoholici zijn een risico groep voor het optreden van ongewenste effecten bij het gebruik van paracetamol.

6.2.2. PYRAZOLON DERIVATEN (Novalgine®)*(AVGI compendium)*

De belangrijkste bijwerking van metamizol is idiosyncrasie* zich uitend in een tekort aan witte bloedcellen, een tekort aan bloedplaatjes, een tekort aan korrelvormige witte bloedcellen (granulocytopenie) tot zelfs een volledige afwezigheid van korrelvormige witte bloedcellen (agranulocytose).
Andere allergische reacties en een intolerantie voor analgetica kunnen eveneens voorkomen. Ter hoogte van de huid worden ze gekenmerkt door een rode huiduitslag, jeuk en netelroos. Allergische reacties kunnen ook voorkomen ter hoogte van de slijmvliezen en het oogbindvlies.
Zeer zelden ontstaat een soms levensbedreigende huidreactie met blaasvorming die zich gewoonlijk ook op de slijmvliezen voordoet (Steven Johnson of Lyell syndroom).
Bij voorbeschikte patiënten kan een astma crisis worden uitgelokt.
In enkele gevallen werden nieraandoeningen en bij overdosis acute voorbijgaande nierstoornissen waargenomen.
Bij parenterale toediening kan een anafylactische shock* optreden gedurende de injectie.

6.2.3. NEFOPAM (Acupan®)*(AVGI compendium)*

Het optreden van misselijkheid, zweten, zenuwachtigheid en het gevoel van een ijl hoofd zijn beschreven bij het gebruik van nefopam. Er werden gevallen van droge mond en urinaire retentie* beschreven die men kan toewijzen aan de anti-cholinerge eigenschappen van nefopam. Na het toedienen van hoge dosissen ziet men gevallen van slaperigheid, versnelde hartslag, gezichtsstoornissen en braken.
Er zijn sporadische meldingen van huiduitslag, orthostatische hypotensie* en flauwvallen.

6.2.4. NSAIDS *(van Driel 1999)*

- Ongewenste effecten ter hoogte van het **maagdarm stelsel**: maag-darm ulcera, maag perforatie en het optreden van maag-darm bloedingen zijn beschreven bij het gebruik van NSAIDs. De incidentie wordt geschat op 1 geval per 1000 NSAID gebruikers
  Risicofactoren voor het optreden van ongewenste effecten ter hoogte van het maagdarm stelsel:
  - leeftijd boven de 60 jaar
  - gebruik van corticosteroïden
  - gebruik van orale anticoagulantia
  - maagdarm lijden in de voorgeschiedenis
  - infectie met Helicobacter Pylori
  - hoge dosis NSAID gebruik
  - eerste maand van NSAID gebruik (de kans op maag darm complicaties is het hoogst in de eerste maand van NSAID gebruik. Na de eerste maand neemt het risico af, maar het blijft bestaan.)

- Ongewenste effecten ter hoogte van de **nier:**
  Alle NSAIDs zijn potentieel toxisch voor de nieren. Effecten op de nier kunnen veel vormen aannemen. Dit kan gaan van voorbijgaande stoornissen van de elektrolytenbalans over reversibel nierfalen tot irreversibele necrose van de nierkelken.

  Risicofactoren voor het optreden van ongewenste effecten ter hoogte van de nieren:
  - leeftijd boven de 60 jaar
  - gebruik van diuretica
  - suikerziekte
  - nierziekten of jicht
  - hartfalen
  - levercirrose

- Ongewenste effecten ter hoogte van het **hart -en vaatstelsel**
  Alle NSAIDs kunnen aanleiding geven tot een verhoogde bloeddruk. De gemiddelde stijging van de bloeddruk is 5 mm Hg. Uit case reports en epidemiologische studies blijkt er een mogelijk verband te bestaan tussen het gebruik van NSAIDs en het optreden (of verergeren) van hartfalen. Om die reden raadt men aan NSAID gebruik te beperken bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

- Ongewenste effecten ter hoogte van de **lever**
  Ongewenste effecten van NSAIDs op de lever zijn zeldzaam (incidentie wordt geschat op 4 per 100 000 NSAID gebruikers). Alle NSAIDs kunnen in het algemeen leverschade veroorzaken. De kans op leverschade is niet afhankelijk van de leeftijd of geslacht en blijft mogelijk nog enkele maanden na het staken van het NSAID-gebruik.
  Risicofactoren voor het optreden van ongewenste effecten ter hoogte van de lever zijn de aanwezigheid van reumatoïde artritis of het gebruik van andere medicatie die toxisch is voor de lever.

- **Allergische reacties**
  Allergische reacties zijn beschreven bij het gebruik van NSAIDs. Vooral astma patiënten hebben een verhoogd risico voor het optreden van deze reacties.

- **Huidaantastingen**
  Aandoeningen van de huid werden beschreven bij het gebruik van NSAIDs. Deze huidaantastingen kunnen verschillende vormen aannemen gaande van relatief goedaardige aandoeningen, zoals huiduitslag, blaasjes en blaren tot ernstige aandoeningen zoals het Stevens-Johnson-syndroom*. Gevallen van netelroos zijn ook beschreven bij het gebruik van NSAIDs.

- **Afwijkingen van het bloed**
  Er zijn gevallen beschreven van aplastische anemie*, agranulocytose* en thrombocytopenie*. Deze ongewenste effecten komen zelden voor maar gezien hun ernst, zijn ze niet te negeren.

- **Acetylsalicylzuur**
  Acetylsalicylzuur heeft een gelijkaardig bijwerkingpatroon als beschreven voor de overige NSAIDs doch het lokaal etsend effect ter hoogte van het maagdarm slijmvlies is nog sterker dan bij de andere NSAIDs. Daarnaast ziet men een aantal ongewenste effecten **typisch voor acetylsalicylzuur**.

Die bijkomende ongewenste effecten zijn de volgende:
- gehoorstoornissen bij gebruik van hoge dosissen van salicylaten
- acute intoxicatie: agitatie toestand met hyperventilatie. In een later stadium kan dit aanleiding geven tot remming van het centraal zenuwstelsel met coma en ademhalingsdepressie tot gevolg
- Reye-syndroom* bij kinderen met een virale infectie
- zoals voor de andere NSAIDs is overgevoeligheid aan salicylaten beschreven. Dit treedt vooral op bij astma patiënten. Deze reactie uit zich in rhinitis*, een astma opstoot en angio-oedeem* met netelroos.

- **Effect van misoprostol**

Om het irriterende effect van de NSAIDs op het maagdarmslijmvlies tegen te gaan, worden soms maagbeschermende geneesmiddelen toegevoegd (vb misoprostol). Men moet er zich echter wel van vergewissen dat deze producten op zich ook aanleiding kunnen geven tot ongewenste effecten en dat ze geen beschermend effect hebben ten opzichte van de andere ongewenste effecten die NSAIDs kunnen veroorzaken.

- **Cox-2 selectieve NSAIDs (Vioxx® - Vioxxdolor® - Celebrex®) in vergelijking met andere NSAIDs** *(Literatuuronderzoek Projekt Farmaka 2002)*

Sinds enkele jarenzijn de Cox-2 selectieve NSAIDs in België op de markt ter behandeling van artrose en reumatoïde artritis. Op basis van hun selectieve binding op de Cox-2 receptoren kan men verwachten dat deze geneesmiddelen minder ongewenste effecten zouden geven, vooral wat betreft ernstige gastro-intestinale effecten

-De doeltreffendheid van rofecoxib en celecoxib is vergelijkbaar met de doeltreffendheid van andere onderzochte NSAIDs voor de indicaties artrose en reumatoïde artritis.

-Met betrekking tot het optreden van *symptomatische* gastro-intestinale nevenwerkingen, blijken Cox-2 selectieve NSAIDs geassocieërd met een statistisch significante reductie van de cumulatieve incidentie van perforaties, symptomatische zweren en bloedingen, vergeleken met andere NSAIDs.

De klinische relevantie van deze gegevens is echter beperkt. Ten eerste diende men een groot aantal patiënten te behandelen om een duidelijk verschil tussen beide groepen aan te tonen. Ten tweede werden risicopatiënten voor het optreden van maagdarm

ongewenste effecten (oudere patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van maagdarm problemen) niet in de studies opgenomen.

De cumulatieve incidentie van maagdarm zweren die via endoscopie kunnen vastgesteld worden, is wel significant lager voor Cox-2 selectieve NSAIDs. Het klinische belang van endoscopisch vastgestelde ulcera is niet duidelijk. Er is tot nu toe geen verband aangetoond tussen endoscopisch vastgestelde ulceraties en ernstige ulcuscomplicaties.

Met betrekking tot ongewenste effecten op hart en nieren, blijken de Cox-2 selectieve NSAIDs niet beter te zijn dan de andere NSAIDs.

Om een duidelijk beeld te krijgen van het feitelijk bijwerkingprofiel van Cox-2 selectieve NSAIDs dient verder onderzoek te gebeuren waarbij men moet nakijken wat de ongewenste effecten zijn op lange termijn en binnen een populatie van risicopatiënten (bejaarde populatie met een bepaalde voorgeschiedenis en gelijktijdig gebruik van andere medicatie).
Zolang deze gegevens niet bekend zijn moet men stellen dat de kans op maagdarm ongewenste effecten bij het gebruik van Cox-2 selectieve remmers blijft bestaan.

6.2.5. NARCOTISCHE ANALGETICA *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

A. Narcotische analgetica in het algemeen

- Ongewenste effecten ter hoogte van het **centraal zenuwstelsel**: sedering, stemmingsverandering, remming van de ademhaling, onderkoeling; misselijkheid en vernauwing van de pupillen

- Ongewenste effecten ter hoogte van het **maagdarm stelsel**: toename van de tonus en afname van de motiliteit (constipatie), optreden van galsteenkolieken.

- Ongewenste effecten ter hoogte van het **urine-en het geslachtsstelsel**: urineretentie (door toename van de tonus van de blaassluitspier), verlenging van de duur van de bevalling ten gevolge van een verminderde motiliteit van de uterus.

- Ongewenste effecten ter hoogte van de **luchtwegen**: vernauwing van de luchtwegen, afname van de diepte en de frequentie van de ademhaling.

- Ongewenste effecten ter hoogte van het **hartvaat stelsel**: uitzetting van de bloedvaten, verlaagde bloeddruk en onderdrukking van het hartritme.

Risicofactoren voor het optreden van deze ongewenste effecten: oudere leeftijd

B. Ongewenste effecten van tramadol (La Revue Prescrire 2000 en 2003, Current Problems in Pharmaco-vigilance)

Gezien tramadol gepromoot wordt als nieuw, eenvoudig van toediening en veilig narcotisch analgeticum wordt extra aandacht aan dit middel geschonken.

De meest relevante informatie wat betreft het optreden van ongewenste effecten bij het gebruik van tramadol komt uit klinische studies. Uit die studies blijkt dat tramadol vermoedelijk minder getolereerd wordt dan een combinatie van paracetamol + codeïne. De medicatie brochure van tramadol maakt verwijzing naar een grote klinische studie waarbij 7198 patiënten gedurende gemiddeld 12 dagen (variërend van een behandeling van 1 dag tot een behandeling van 173 dagen) werden behandeld met tramadol. De enige relevante (incidentie boven 2%) ongewenste effecten die werden beschreven waren het optreden van nervositeit en coördinatiestoornissen (bij 7.1% van de patiënten), misselijkheid (bij 4.8% van de patiënten), 'effecten op het autonoom zenuwstelsel' (bij 3.3% van de patiënten) en sedatie (bij 2.4% van de patiënten).
The Physician Desk Reference (Amerikaans geneesmiddelen repertorium) beschrijft de gegevens van 550 patiënten die behandeld werden met tramadol in klinische studies uitgevoerd in de Verenigde Staten. Uit de resultaten blijkt dat de incidentie van ongewenste effecten in de tramadol groep te vergelijken is met de incidentie van ongewenste effecten in de paracetamol (300 mg) + codeïne (30 mg) groep. Dit betekent dat de incidentie van het optreden van ongewenste effecten met tramadol veel hoger ligt dan beschreven in de medicatie brochure van tramadol. De meest voorkomende ongewenste effecten optredend in de eerste week na het starten van de behandeling waren: duizeligheid (26%), misselijkheid (24%), constipatie (24%), hoofdpijn (18%), slaperigheid (16%), braken (9%) en andere neuropsychologische aandoeningen (7%).
In Engeland werden 27 spontane meldingen van stuipen na gebruik van tramadol gerapporteerd aan het Brits Centrum voor Geneesmiddelen Bewaking. Dit komt overeen met een incidentie van 1/7000 tramadol gebruikers. Om die reden bracht de Britse overheid een aanbeveling uit om tramadol enkel te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen indien dit echt noodzakelijk blijkt en voorzichtig te zijn wanneer tramadol gecombineerd wordt met medicatie die de epilepsie drempel verlaagt (zoals vb tricyclische antidepressiva en SSRI's).

De klinische studies die uitgevoerd werden met tramadol vooraleer het product op de markt kwam toonden geen verhoogd risico wat betreft het optreden van afhankelijkheid.
Ondertussen, nu het product in de USA en de meeste Europese landen al meer dan 5 jaar op de markt is, weet men dat méér voorzichtigheid geboden is.
Er zijn meerdere gevallen beschreven van afhankelijkheid aan tramadol, zowel bij mensen met een voorgeschiedenis van toxicomanie als bij mensen zonder dergelijke antecedenten.
Bovendien weet men nu dat tramadol véél vaker ontwenningsverschijnselen veroorzaakt dan oorspronkelijk vermoed werd. In juli 2002 stond tramadol op de derde plaats op de lijst van stoffen die ontwenningsverschijnselen veroorzaken, dit op basis van meldingen bij het Brits bureau voor geneesmiddelenbewaking.
Dervingsverschijnselen werden niet enkel gemeld bij plots stoppen van hoge doses, maar ook na het stoppen van een behandeling met aanbevolen, therapeutische dosissen.
La Revue Prescrire (2003) besluit dan ook dat het gebruik van tramadol niet mag gebanaliseerd worden.

Uit deze gegevens kan men concluderen dat het gebruik van tramadol een risico voor het optreden van ongewenste effecten inhoudt. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn misselijkheid en duizeligheid. Alhoewel review artikels niet echt een verhoogd risico aantonen voor het optreden van ongewenste effecten bij gebruik van tramadol versus paracetamol+ codeïne, blijkt dit risico toch hoger te zijn als men elk artikel apart beschouwt. Zoals voor alle narcotische analgetica kunnen neuropsychologische symptomen optreden. Men moet zeker de kans op

afhankelijkheid en misbruik in acht houden. Om dit risico tot een minimum te reduceren raadt men aan tramadol enkel toe te dienen bij matige tot ernstige pijn en dit gedurende korte of onderbroken episodes. Tramadol moet met grote omzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving of afhankelijkheid.

Voornaamste bijwerkingen analgetica:

- **paracetamol** : gevaar op levertoxiciteit en toxiciteit ter hoogte van de nieren;
- **pyrazolon derivaten** (Novalgine®) : risico op afwijkingen ter hoogte van het bloed en optreden van allergische reacties;
- **nefopam** (Acupan®) : optreden van misselijkheid, zweten, zenuwachtigheid en ijlhoofdigheid;
- **NSAIDs** : irritatie van het maagdarm stelsel, niertoxiciteit, stijging van de bloeddruk, allergische reacties (vooral bij acetylsalicyl zuur) en acute intoxicatie (bij acetylsalicyl zuur);
- **narcotische analgetica** : gevaar op afhankelijkheid en gewenning, onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, constipatie, onderdrukking van de ademhaling, urine retentie.

Hoofdstuk 7. Zwangerschap en borstvoeding

In dit hoofdstuk wordt het gebruik van analgetica tijdens de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode besproken.
Er wordt niet ingegaan op het gebruik van analgetica (en dan voornamelijk narcotische analgetica) tijdens de bevalling gezien dit een zeer specifiek domein is.

7.1. Paracetamol *(Farmacotherapeutisch Kompas, Transparantiefiche NSAIDs)*

Paracetamol passeert de placenta*. In therapeutische doseringen lijkt een kort gebruik tijdens de zwangerschap relatief veilig. Wanneer men een pijnstillend of koortswerend effect beoogt is paracetamol de voorkeursbehandeling.

Paracetamol gaat over in de moedermelk, maar bij therapeutische doses is tot nu toe geen schadelijke invloed op het kind gevonden.

7.2. Pyrazolon derivaten (Novalgine®)*(La Revue Prescrire 2000, AVGI Compendium)*

Eén dierproef toonde een verband aan tussen het gebruik van metamizol en het optreden van congenitale afwijkingen. In deze dierproef gaf men wel extreem hoge doseringen van metamizol en zag men de anomalie enkel optreden bij een specifieke muizensoort. Er zijn geen gegevens gekend over een mogelijk verband tussen het gebruik van metamizol en het optreden van congenitale afwijkingen bij de mens.

Er zijn gevallen beschreven van een verhoogde longdruk en een tekort aan vruchtwater bij het gebruik van metamizol op het eind van de zwangerschap. Dit is niet zo uitzonderlijk gezien metamizol, wat betreft werkingsmechanisme, enige gelijkenis vertoont met NSAIDs.

Algemeen kan men stellen dat het gebruik van pyrazolon derivaten tijdens de zwangerschap af te raden is gezien onvoldoende gegevens bekend zijn.

Pyrazolon derivaten gaan slechts in geringe mate over in de moedermelk, het is dus niet nodig de borstvoeding te staken.

7.3. Nefopam (Acupan®)(*AVGI Compendium*)

Alhoewel dierproeven niet hebben aangetoond dat nefopam een mogelijk schadelijke invloed heeft op de foetus kan men niet besluiten dat nefopam veilig is tijdens de zwangerschap. Bij gebrek aan verdere gegevens is het gebruik van nefopam af te raden tijdens de zwangerschap.

Nefopam wordt uitgescheiden in de moedermelk doch in een erg lage concentratie. Om die reden is het onwaarschijnlijk dat deze lage dosering nog enig effect zou hebben op de baby.

7.4. NSAIDs (*naar Farmacotherapeutisch Kompas, Transparantiefiche NSAID, La Revue Prescrire 2000)*

Remming van de prostaglandinesynthese in de laatste weken van de zwangerschap kan gevaarlijk zijn, omdat onder andere weeënremming, vertraging van de partus en voortijdig sluiten van de ductus arteriosis Botalli* kan optreden. Daarnaast is er een risico op verminderde urine productie door de foetus en het gevaar voor het optreden van bloedingen.
Een gedaald geboortegewicht, een stijging van het aantal doodgeboorten, afwijkingen van de druk ter hoogte van de longen van de pasgeborenen en een aantal andere afwijkingen werden eveneens toegeschreven aan het gebruik van NSAIDs tijdens de zwangerschap.
NSAIDs dienen dan ook, met name tijdens het eerste en laatste trimester van de zwangerschap, uitsluitend op strikte indicatie en in de laagst mogelijke dosering te worden gebruikt en niet tijdens de bevalling en gedurende de laatste dagen ervoor.

De meeste cohort studies konden geen relatie aantonen tussen het gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine) in het *begin* van de zwangerschap en het optreden van congenitale afwijkingen. Uit de resultaten van een kleine cohortstudie uitgevoerd in Australië vond men een verhoogde kans op genitale afwijkingen van de pasgeborene na gebruik van acetylsalicylzuur door de moeder in het begin van de zwangerschap. Dit werd niet bevestigd door een gelijkaardige cohort studie, uitgevoerd in de Verenigde Staten. De resultaten van case control studies zijn niet eensgezind. Uit een aantal uitgevoerde case control studies blijkt er een mogelijk verband tussen het gebruik van acetylsalicylzuur in het begin van de zwangerschap en het optreden van congenitale afwijkingen (gespleten verhemelte, hartafwijkingen, afwijkingen van de buikwand). Men dient echter op te merken dat er duidelijk problemen waren wat betreft de gebruikte methodologie binnen deze case control studies, zodat men de resultaten niet zomaar kan extrapoleren naar de algemene bevolking.
Kozer et al proberen in een meta-analyse *(2002)* een definitief antwoord te geven op de vraag naar eventuele teratogeniteit van aspirine. Op basis van 22 gecontroleerde trials bij mensen, besluiten de auteurs dat er geen verhoogd globaal risico op congenitale malformaties is bij gebruik van aspirine in de maanden van de zwangerschap. Het gebruik van aspirine in de eerste trimester van de zwangerschap is wel mogelijks geassocieerd met een toegenomen kans op gespleten verhemelte.

Regelmatig gebruik van acetylsalicylzuur in hoge dosering tijdens de *laatste* 3 maanden van de zwangerschap of gebruik vlak voor de bevalling is tegenaangewezen vanwege complicaties die verband houden met de remming van de prostaglandinesynthese (zie paragraaf hierboven).
Bloedingen bij zowel de moeder als de pasgeborene kunnen leiden tot een verlaagd geboortegewicht en een verhoogde kans op overlijden rond de geboorte.
Acetylsalicylzuur gaat over in de moedermelk, doch bij incidenteel gebruik in therapeutisch analgetische dosis heeft men geen schadelijke invloeden op het kind kunnen aantonen. Er bestaat wel het risico van het induceren van overgevoeligheid.

NSAIDs gaan (in het algemeen 3 uur na hun inname) over naar de moedermelk. In de moedermelk is de concentratie 10 tot 30 keer lager dan in het bloed, maar gezien pasgeborenen deze medicatie nog niet voldoende kunnen elimineren uit hun lichaam gaat de concentratie in het bloed van de pasgeborene stijgen tot een waarde hoger dan de concentratie bij de moeder.
Indien men NSAIDs wil voorschrijven aan een vrouw die borstvoeding geeft, moet men kiezen voor NSAIDs met een korte halfwaardetijd. Deze NSAIDs moet men innemen tijdens de borstvoeding zodat het product en de afbraakproducten geëlimineerd zijn vóór de volgende voeding.

7.5. Narcotische analgetica (*La Revue Prescrire 2000, Martindale*)

7.5.1. KRACHTIGE ANALGETICA

Gezien nauwelijks gegevens bekend zijn over het gebruik van dextromoramide, buprenorfine en fentanyl wordt hun gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden.

Er zijn wel gegevens uit dier-experimenteel onderzoek en epidemiologische studies beschikbaar over het gebruik van morfine tijdens de zwangerschap. Uit deze gegevens kon men geen verband aantonen tussen het gebruik van morfine tijdens de zwangerschap en het voorkomen van congenitale afwijkingen. Het mogelijk toxisch effect van morfine op de foetus is niet onderzocht. Het gebruik van morfine op het eind van de zwangerschap werd onderzocht binnen een populatie van aan morfine verslaafde zwangere vrouwen. Zoals te verwachten zag men bij de pasgeborenen een onderdrukking van de ademhaling en het optreden van ontwenningsverschijnselen.
Men kan concluderen dat er voorlopig geen reden is om aan te nemen dat morfine aanleiding geeft tot congenitale afwijkingen. De schadelijke effecten op het ongeboren kind en de problemen van ontwenning van de pasgeborenen zijn onvoldoende gekend, maar men kan aannemen dat bij langdurig gebruik of bij gebruik van hoge dosissen, de kans op ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene reëel is.

Gezien morfine voorkomt in de moedermelk wordt het geven van borstvoeding bij gebruik van pethidine afgeraden.

7.5.2 ANALGETICA MET MIDDELMATIGE ACTIVITEIT

Gezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de mogelijk schadelijke effecten van pentazocine en tramadol hydrochloride is hun gebruik tijdens de zwangerschap niet te rechtvaardigen.

Uit de gegevens die bekend zijn over het gebruik van pethidine tijdens de zwangerschap blijkt dat pethidine geen aanleiding geeft tot congenitale afwijkingen en niet toxisch is voor de foetus. Gebruik van pethidine op het eind van de zwangerschap kan aanleiding geven tot onderdrukking van de ademhaling van de pasgeborene en tot afwijkend neurologisch gedrag in de periode na de bevalling.

Gezien pethidine voorkomt in de moedermelk wordt het geven van borstvoeding bij gebruik van morfine afgeraden.

7.5.3 MINDER KRACHTIGE ANALGETICA

Wat betreft gebruik van codeïne tijdens de zwangerschap zijn de gegevens niet éénduidend. In 3 cohort studies werd het gebruik van codeïne tijdens de zwangerschap onderzocht. Uit één van die cohort studies bleek dat de kans op congenitale afwijkingen van het ademhalingsstelsel iets hoger bleek bij de codeïne gebruikers ten opzichte van de controle populatie. Uitgevoerde case controle studies konden geen klaarheid brengen in deze controverse.
Gebruik van codeïne tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap werd onderzocht in een grote cohort studie van 25000 vrouwen. Een mogelijk schadelijk effect van codeïne op de foetus kon niet worden aangetoond.

Ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborenen werden aangetoond bij langdurig gebruik van codeïne of bij hoge dosis.
Wat betreft gebruik van codeïne tijdens de zwangerschap kan men concluderen dat er onduidelijkheid is over de kans op congenitale afwijkingen, dat er geen schadelijk effect op de foetus kon worden aangetoond tijdens gebruik van codeïne gedurende het tweede en derde trimester en dat ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene werden beschreven bij gebruik door de zwangere op het einde van de zwangerschap.

Borstvoeding kan verder doorgaan bij vrouwen die behandeld worden met codeïne.

Wat betreft gebruik van dextropropoxyfeen hydrochloride tijdens de zwangerschap kan men uit de beschikbare gegevens geen relatie aantonen tussen het gebruik en het optreden van congenitale afwijkingen. Gezien het ontbreken van case controle studies en gezien men nog weinig ervaring heeft met het gebruik van dextropropoxyfeen hydrochloride gedurende de zwangerschap is voorzichtigheid geboden. Ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene werden beschreven bij gebruik van hoge dosissen of langdurig gebruik van dextropropoxyfeen hydrochloride op het eind van de zwangerschap.

Dextropropoxyfeen hydrochloride wordt teruggevonden in de moedermelk, maar gezien die concentratie zo laag is, kan borstvoeding verder gegeven worden.

Op basis van de gegevens die bekend zijn over analgetica gebruik tijdens de zwangerschap wordt in onderstaande tabel beschreven welke medicaties mogen gegeven worden gedurende welke periode. Uit de tabel blijkt duidelijk dat paracetamol de eerste keus is zeker bij de behandeling van milde tot matige pijn.

zwangerschapsduur	*paracetamol*	*aspirine*	*ibuprofen*	*codeïne*	*dextropropoxyfeen*	*morfine of pethidine*
2 – 12 weken na de laatste maandstonden	kan gebruikt worden	af te raden	af te raden	kan gebruikt worden	kan gebruikt worden	kan gebruikt worden
13 - 20 weken na de laatste maandstonden	kan gebruikt worden	af te raden	af te raden	kan gebruikt worden	kan gebruikt worden	kort gebruik indien mogelijk
21-36 weken na de laatste maandstonden	kan gebruikt worden	niet te gebruiken	niet te gebruiken	kan gebruikt worden	kan gebruikt worden	kort gebruik indien mogelijk
vanaf 37 weken na de laatste maandstonden	kan gebruikt worden	niet te gebruiken	niet te gebruiken	mag gebruikt worden maar gedurende minder dan 10 dagen. Informeer artsen en verpleging over risico op ontwenning	mag gebruikt worden maar gedurende minder dan 10 dagen. Informeer artsen en verpleging over risico op ontwenning	kort gebruik indien mogelijk. Informeer artsen en verpleging over risico op ontwenning

(La Revue Prescrire 2000)

Hoofdstuk 8. Interacties

8.1. Paracetamol *(Projekt Farmaka 1999, Farmacotherapeutisch Kompas)*

Bij langdurig gebruik en in hoge dosering kan de werking van orale anticoagulantia* worden versterkt.
Actieve kool en cholestyramine kunnen de absorptie van paracetamol verminderen:
Bij chronisch alcoholgebruik en bij gebruik van medicatie die geneesmiddel-metaboliserende enzymen induceert (zoals vb bepaalde anti-epileptica*, bepaalde tuberculostatica*, orale contraceptiva, ...) kan sneller levertoxiciteit optreden door versnelde en verhoogde vorming van toxische metabolieten.

8.2. Pyrazolon derivaten (Novalgine®)*(AVGI Compendium)*

Bij gelijktijdig gebruik kan metamizol de serumspiegel van cyclosporine doen dalen. Gelijktijdig gebruik van alcohol met metamizol kan de effecten van beide doen versterken.

8.3. Nefopam (Acupan®)*(bron AVGI compendium)*

De nevenwerkingen van nefopam worden versterkt bij gelijktijdige inname van stoffen met een anti-cholinerge of sympathicomimetische activiteit.
Uit dierproeven bleek dat gelijktijdige toediening van nefopam met paracetamol de levertoxische werking van paracetamol versterkt. Voorzichtigheid is dus geboden bij gelijktijdig gebruik van nefopam met paracetamol.

8.4. NSAIDs

INTERACTIES SALICYLATEN *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Interacties met orale anticoagulantia ==> versterkte werking van orale anticoagulantia==> verhoogd risico op bloedingen
Versterken de werking van insuline en orale bloedsuiker verlagende middelen ==> risico op een te laag suikergehalte in het bloed (dit werd enkel beschreven bij hoge dosering van salicylaten)
Versterken de werking van methotrexaat
Gelijktijdige inname van alcohol en salicylaten verhoogt de kans op maagbloedingen

INTERACTIES OVERIGE NSAIDS *(Projekt Farmaka 1999)*

- Farmacokinetische interacties (betreffende absorptie, metabolisatie en eliminatie van geneesmiddelen)

  NSAIDs kunnen een effect hebben op de plasmaconcentraties van orale anticoagulantia*, lithium, orale antidiabetica*, methotrexaat, digoxine en anti-epileptica*. De klinische betekenis hiervan is niet steeds duidelijk.

- Farmacodynamische interacties :

  Met anti-hypertensiva* :

Bètablokkers Diuretica ACE inhibitoren Vasodilatoren	Wisselende vermindering van het antihypertensief effect

  Met diuretica*: wisselende vermindering van het diuretisch effect (mogelijk niet met sulindac); verhoogd risico op nierinsufficiëntie*

  Triamterene + indometacine: verhoogd risico op niertoxiciteit

  Kaliumsparende diuretica: risico op een te hoge waarde van kalium in het bloed

  Met ACE-inhibitoren: risico op een te hoge waarde van kalium in het bloed; verhoogd risico op nierinsufficiëntie

  Met anticoagulantia: verhoogd risico op bloedingen

  Met corticosteroïden*: verhoogd risico op maagdarmletsels

  Met cyclosporines en aminoglycosiden: verhoogd risico op nierinsufficiëntie

  Met chinolones: verhoogd risico op stuipen

  Met NSAIDs onderling: verhoogd risico op maagdarmbloedingen

8.5. Interacties met narcotische analgetica (*Farmacotherapeutisch Kompas)*

- Gelijktijdig gebruik van alcohol kan de werking van narcotische analgetica versterken.
- Gelijktijdig gebruik met andere centraal onderdrukkende stoffen (anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) en met cimetidine (H2-antihistaminicum) kan de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken (verhoogde kans op ademhalingsonderdrukking, versterking van het kalmerend effect).

Hoofdstuk 9. Overdosering

9.1. Paracetamol

Symptomen van overdosering: de eerste 24 uur vaak gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken en een veralgemeend gevoel van onwel zijn.
Bewusteloosheid treedt in het algemeen niet op. Nierbeschadiging kan optreden, in zeldzame gevallen ontsteking van de alvleesklier.
Leverbeschadiging (geelzucht, levernecrose) treedt op bij een dagelijkse dosis van 8 gram of meer (bij kinderen > 150 mg/kg). Die toxische dosering ligt lager bij alcoholici en bij gelijktijdig gebruik van medicatie die de geneesmiddel-metaboliserende enzymen induceert. Een dosis van 25 gram wordt als dodelijk beschouwd. *(Farmacotherapeutisch Kompas).*

In 1997 werden de resultaten gepubliceerd van een studie die onderzocht welke medicaties gebruikt werden bij zelfmoorden en zelfmoordpogingen met geneesmiddelen *(Neeleman 1997)*. De studie werd georganiseerd in een bepaalde regio in Londen tussen 1 Januari 1991 en 31 Mei 1994. In totaal werden 127 gevallen van geslaagde zelfmoord geregistreerd en 521 gevallen van zelfmoordpoging te wijten aan een overdosis van geneesmiddelen. Uit de studie bleek dat in 70% van alle gevallen (zelfmoorden + zelfmoordpogingen) dit te wijten was aan een overdosis van vrij te verkrijgen analgetica, kalmeermiddelen en antidepressiva. Het aandeel voor paracetamol en combinatie preparaten van paracetamol + codeïne was respectievelijk 19 en 11%.
Als men ging kijken naar zelfmoorden + zelfmoordpoging met één preparaat, dan zag men dat vrij te verkrijgen analgetica in 41% van de geslaagde zelfmoorden en 53 % van de zelfmoordpogingen waren gebruikt. Het aandeel van paracetamol was 30% bij de zelfmoordpogingen en 11% bij de geslaagde zelfmoorden. Het aandeel van een combinatie preparaat van paracetamol + codeïne was 10% bij de zelfmoordpogingen en 26% bij de geslaagde zelfmoorden.
Men dient echter wel op te merken dat men bij het verwerken van de resultaten niet kon corrigeren voor andere factoren zoals alcohol gebruik, al dan niet aanwezigheid van depressie, sociale ondersteuning enz... gezien die niet beschikbaar waren. Men kan dus niet stellen dat een overdosis van paracetamol de doodsoorzaak was bij de geslaagde zelfmoordpogingen, doch de resultaten geven weer dat analgetica, en dan in het bijzonder paracetamol in Engeland vaak gebruikt worden bij zelfmoorden en zelfmoordpogingen.

9.2. Pyrazolon derivaten (Novalgine®) *(AVGI Compendium)*

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat de therapeutische marge van metamizol zeer groot is. Daaruit volgt dat slechts weinig gegevens over overdosering bij de mens bekend zijn. Overdosering kan zich uiten via de volgende symptomen; braken, lage bloeddruk en slaperigheid. In enkele gevallen kwamen voorbijgaande nierstoornissen voor, gekenmerkt door een verminderde urineproductie tot zelfs een volledig stoppen van de urineproductie, een verlies van eiwitten langs de urine en een interstitiële nefritis*.
Als een mogelijk teken van een pyrazolon overdosering kan een sterke roodkleuring van de urine worden vermeld.

9.3. Nefopam (Acupan®)(*AVGI Compendium*)

De klinische symptomen van overdosering met nefopam zijn van neurologische (stuipen, hallucinaties, en opwinding) en cardio-vasculaire (versnelde hartslag) aard.

9.4. NSAIDs *(Farmacotherapeutisch Kompas, AVGI Compendium)*

Acetylsalicylzuur : Acute intoxicatie treedt vnl. op bij kinderen. De belangrijkste klinische verschijnselen zijn het verstoren van het zuurbase evenwicht. Stoornissen in de thermo regulatie met overmatig zweten en uitdroging tot gevolg. Een verstoring van de bloedsuiker spiegel (te hoog of te laag), duizeligheid, problemen met het zicht, oorsuizingen, rusteloosheid, waanbeelden, euforie, stollingsstoornissen, verlaagde bloeddruk, gedaalde urine productie. Onderdrukking van het centraal zenuwstelsel kan leiden tot een stoornis in de bloedcirculatie, coma en ademstilstand.

Een dosis acetylsalicylzuur van 25-30g is dodelijk. Plasmasalicylaatspiegels van meer dan 300 mg/liter duiden op een intoxicatie

Overige NSAIDs: overdosering met NSAIDs kan zich uiten door neurologische symptomen (stuipen, hoofdpijn, motorische opwinding, spierschokken, verhoogde irritabiliteit, coordinatie stoornissen, duizeligheid, apathie, hyperventilatie en duizeligheid), symptomen ter hoogte van het maag-darm stelsel (misselijkheid, braken, bloed braken, zuurbranden, diarree, maag-darm zweer), stoornissen in de nierfunctie, stoornissen in de leverfunctie, onderdrukking van de ademhaling, verlaagde bloedddruk, bronchospasmen en eventueel coma.

9.5. Narcotische analgetica

Symptomen van overdosering uiten zich door gezichtsstoornissen, monddroogte, nausea en braken, hartfalen, sedatie en coma, stuipen en onderdrukking van de ademhaling.

Deel 2. Analgetica: gebruikskenmerken

In dit gedeelte wordt ingegaan op de persoon achter het middel, m.n. de gebruiker van de analgetica. Eerst wordt gekeken naar de toestand in eigen land. Naast gegevens over de prevalentie van pijn, de prevalentie van het gebruik van analgetica en de evolutie van het gebruik in België, worden gegevens opgezocht over de verschillende gebruikspatronen en het profiel van de gebruiker. Verkoopsgegevens worden eveneens vermeld. Na de bespreking van de situatie in België wordt ook een overzicht gegeven van de internationale literatuur omtrent het gebruik van analgetica.

2.1. GEBRUIK VAN ANALGETICA IN BELGIË

2.1.1. GEBRUIKSCIJFERS

Het gebruik van analgetica in België is zeer courant en dit blijkt uit de volgende cijfers:

- In de Belgische gezondheidsenquête *(1997)* geeft 60% van de bevolking aan in de 2 weken voorafgaand aan de enquête geneesmiddelen te hebben ingenomen. Op te merken valt dat 25 % van de bevolking aangeeft in de afgelopen 2 weken pijnstillers te hebben gebruikt en dan voornamelijk pijnstillers die te verkrijgen zijn zonder voorschrift. Uit de studie blijkt ook dat het gebruik van geneesmiddelen groter is bij vrouwen dan bij mannen. Dit geldt ook voor het gebruik van pijnstillers. Het gebruik van geneesmiddelen enkel te verkrijgen op voorschrift neemt toe afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Dit is in België niet het geval voor de geneesmiddelen die vrij te verkrijgen zijn.

- VAD Leerlingenbevraging *(2000-2001).*
  In dit rapport werden de resultaten gebundeld van 3 sessies van leerlingenbevragingen (periode jan 1999-juni 1999, september 1999-juni 2000, september 2000-juni 2001) die doorgingen in Vlaamse scholen. Over die drie jaar heen hadden 339 scholen deelgenomen met in totaal 169.024 leerlingen met een leeftijd tussen de 12 en 18 jaar. De leerlingen kregen een vragenlijst rond thema's als middelengebruik (drugs, alcohol, tabak, geneesmiddelen), omgeving, vrijetijdsbesteding, schoolreglement en het klimaat op school en in de klas.
  Uit de resultaten voor het schooljaar sept. 2000-juni 2001 blijkt dat 40% van de leerlingen aangeeft het afgelopen jaar geen medicatie te hebben gebruikt. Van de gebruikers gebruikt het merendeel slechts af en toe medicatie, slechts een klein deel gebruikt ze regelmatig.
  Het ooit-gebruik van lichte pijnstillers (81.5% van de leerlingen) stijgt ver uit boven het ooit-gebruik van alle andere medicatiesoorten (22.6%). Opvallend is dat de jongste leerlingen het minst medicatie gebruiken: de helft van hen gebruikte het voorbije jaar helemaal geen medicatie, voor de 15-16 jarigen is dat 36.4% en voor de oudste

leerlingen 30.3%. Met de leeftijd neemt vooral het occasioneel medicatiegebruik toe. Opvallend meer meisjes dan jongens melden medicatiegebruik (70.9% vs 48.6%). Vooral het occasioneel gebruik ligt hoger bij meisjes dan bij jongens.
Als men gaat kijken naar de evolutie over de 3 schooljaren dan merkt men dat het gebruik van medicatie over de laatste 3 jaren lichtjes is toegenomen (80.7% van de jongeren had ooit medicatie gebruikt in periode januari 99-juni 99 versus 83 % van de jongeren in schooljaar 2000-2001). Het gaat hier uitsluitend over occasioneel medicatiegebruik. Die toename ziet men vooral bij het occasioneel gebruik van pijnstillers.
De stijging in het gebruik van geneesmiddelen vinden we voornamelijk in de leeftijdsgroepen van dertien, veertien en vijftienjarigen. Voor pijnstillers doet die stijging zich voor in alle leeftijdsgroepen (ook voor laatste jaarsgebruik).
Wat betreft ooit-gebruik van medicatie doet zich bij de jongens een stijging voor terwijl dit bij de meisjes stabiel blijft. Ook de toename van het laatstejaarsgebruik is bij de jongens sterker uitgevallen dan bij de meisjes. Die tendens ziet men ook voor het gebruik van pijnstillers, doch ondanks de inhaalbeweging van de jongens blijft het gebruik van pijnstillers door de meisjes groter.

Conclusie : 60% van de leerlingen heeft in het afgelopen jaar medicatie genomen, voor de meeste eerder occasioneel dan regelmatig. Meest frequent gebruikte groep van medicatie vormt de pijnstillers. Tijdens de laatste 3 jaren hebben de jongens een inhaalbeweging gemaakt op het vlak van occasioneel medicatiegebruik, vooral als het gaat om het gebruik van pijnstillers. Desondanks blijft het gebruik ervan door meisjes nog steeds hoger dan voor jongens.
Men ziet een stijging van het medicatiegebruik met de leeftijd, die zich hoofdzakelijk vertaalt in een toename van het occasioneel gebruik.

- Genees- en genotmiddelen bij de Leuvense studenten *(Waege 1993)*
  In 1993 deed men een onderzoek bij Leuvense studenten met de bedoeling gebruik van genees- en genotmiddelen in kaart te brengen. Van de totale populatie studenten in Leuven in 1993 (7265) werden op basis van een toevalssteekproef 2813 patiënten geselecteerd. Er werden 2813 vragenlijsten naar deze studenten verstuurd. Bruikbare respons was 72.3%.
  Uit de resultaten blijkt dat tijdens de maand voorafgaand aan de bevraging meer dan 1/3 van alle ondervraagden pijnstillers nam. Het gebruik van pijnstillers nam niet toe tijdens de blok of de examens (15% meldde gebruik van pijnstillers in die periode) doch het langdurig gebruik van pijnstillers nam toe tijdens de examens (van de gebruikers zag men een verschuiving van kort gebruik naar langduriger gebruik). Als men het volledig schooljaar bekeek zag men een piek in gebruik in de maand februari doch vermoedelijk had dit te maken met het optreden van virale infecties.

- Een recente enquête uitgevoerd in opdracht van de Pain Advisory Board *(2001)* had als doel de prevalentie van voorbijgaande of acute pijn (behandeld door middel van zelfmedicatie met pijnstillers) in de Belgische bevolking te bepalen. Uit de resultaten blijkt dat 74 % van de Belgen regelmatig geconfronteerd wordt met lichte tot matige pijn. Meer dan de helft van de ondervraagden heeft minstens één keer per maand last van pijn en 52% van hen beschouwt die pijn als ernstig. Van de patiënten die pijn ervaren gaat 79% de pijn bestrijden en dit voornamelijk via het gebruik van pijnstillers.

Uit deze gegevens kan men concluderen dat het analgetica gebruik zeer courant is in de Belgische bevolking:

- 25% van de Belgische bevolking geeft aan pijnstillers te hebben gebruikt in de afgelopen 2 weken;
- 1/3 van de Leuvense studenten geeft aan pijnstillers te hebben gebruikt in de afgelopen maanden;
- 81.5 % van de leerlingen, leeftijd tussen 12-18 jaar, gaf aan ooit pijnstillers te hebben gebruikt.

2.1.2. Profiel van de gebruiker

Wat betreft het profiel van de gebruiker kan men stellen dat er een duidelijk verband is tussen het profiel van de gebruiker en het profiel van de pijnpatiënt.

Uit de recente nationale enquête uitgevoerd in opdracht van de Pain Advisory Board *(2001)* blijkt dat vrouwen meer en gedurende langere periode last hebben van pijn dan mannen. Bovendien lijden vrouwen ook aan meerdere soorten pijn. De frequentie en de intensiteit nemen toe met de leeftijd, terwijl de variatie aan pijn afneemt. Tenslotte hebben Franstaligen meer en langer pijn dan Nederlandstaligen.

Uit het onderzoek naar gebruik van genees en genotmiddelen bij de Leuvense studenten *(Waege 1993)* blijkt dat meisjes meer geneesmiddelen gebruiken dan jongens en dat is zeker voor pijnstillers het geval. Verder zag men ook dat het verblijf op kamers ('kotstudenten'), gebruik door ouders en vrienden, gebrek aan slaap en combinatie van studeren met uitgaan bevorderlijk zijn voor het gebruik van pijnstillers.

Uit de Belgische gezondheidsenquête *(1997)* blijkt dat meer vrouwen dan mannen pijnstillers gebruiken. Uit de studie blijkt ook dat het gebruik van geneesmiddelen enkel te verkrijgen op voorschrift toeneemt afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Dit is in België niet het geval voor de geneesmiddelen die vrij te verkrijgen zijn.

In 1997 werden de resultaten gepubliceerd van een studie die de relatie onderzocht tussen de getrouwheid aan een huisarts en het gebruik van de gezondheidszorg *(De Maeseneer 1997)*. Die studie werd uitgevoerd aan de hand van een enquête uitgevoerd bij 4800 inwoners van Aalst of Luik ouder dan 45 jaar. De eerste enquête werd afgenomen in april 1995 en de laatste enquête werd afgenomen in september van datzelfde jaar. Naast vragen over levenswijze, scholing, burgerlijke staat, arbeid situatie werd ook navraag gedaan naar gebruik van geneesmiddelen op het moment van het afnemen van de enquête. Uit de resultaten blijkt dat 28.9 % van de ondervraagden pijnstillers nam op het moment van de enquête. Dit gebruik van pijnstillers was hoger in de groep van personen met andere ziektes ten opzichte van de groep van personen zonder ziektes (33.7 % versus 10.2%). Zoals te verwachten was het percentage van geneesmiddelengebruikers het hoogst in de oudere leeftijdscategorie namelijk 34.6% in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar versus 20.8% in de leeftijdscategorie tussen 45 en 64 jaar.

Het gebruik van pijnstillers lag hoger in Luik dan in Aalst doch dit is mogelijks te verklaren door het feit het percentage aan chronische aandoeningen en klachten hoger lag in Luik dan in Aalst.

Uit deze gegevens blijkt er een duidelijk verband te bestaan tussen analgetica gebruik en:

- geslacht (meer bij vrouwen dan bij mannen);
- leeftijd (gebruik neemt toe met de leeftijd);
- co-morbiditeit (aanwezigheid van andere ziektes of aandoeningen).

2.1.3. VERKOOPSCIJFERS: evolutie in België van aantal verkochte verpakkingen voor de verschillende groepen analgetica

	1994	1995	1999
Niet-narcotische analgetica	28.033.100	29.347.100	29.315.000
Narcotische analgetica	255.000	283.200	303.600
Antimigraine middelen	761.800	698.600	623.200

2. 2. GEBRUIK VAN ANALGETICA IN ANDERE LANDEN

2.2.1. GEBRUIKSCIJFERS

- *Gebruik in Nederland*

Een Nederlandse studie *(Schirm 2000)* onderzocht het percentage geneesmiddelengebruik bij kinderen in Nederland en wat het aandeel was voor de verscheidene middelen. Het onderzoek gebeurde aan de hand van een dwars doorsnede onderzoek en een populatie onderzoek bij kinderen tussen 0-16 jaar in het Noorden van Nederland.
Uit de studie bleek dat het geneesmiddelengebruik het hoogst was tijdens de zuigelingenleeftijd, vervolgens daalde tot aan de adolescentie en terug toenam vanaf de adolescentie. Ongeveer 60% van alle kinderen gebruikte tenminste één medicijn in 1998. Op jonge leeftijd waren het vooral jongens die meer gebruikten dan meisjes, op oudere leeftijd waren het vooral de meisjes die meer medicaties gebruikten. Antibiotica werden meest frequent gebruikt (21%) gevolgd door analgetica (10%), corticosteroïden voor uitwendig gebruik (9%), antihistaminica (8%) en astma medicatie (7%). Ongeveer 10 % van de kinderen had tenminste één medicijn gebruikt op de leeftijd van één maand en die proportie nam toe tot 81% op de leeftijd van 2 jaar.

- *Gebruik in Noorwegen*

In 1994 werden de resultaten gepubliceerd van een studie die het gebruik van analgetica op basis van codeïne in Noorwegen onderzocht *(Eggen 1994).*
Alle voorschriften van codeïne bevattende analgetica (codeïne; buprenorphine en pentazocine preparaten) van 3 apotheken (in Tromso, Noorwegen) afgeleverd gedurende één jaar werden geanalyseerd om een duidelijker zicht te hebben op het profiel van de analgetica gebruiker. Uit de resultaten blijkt dat 8% van de populatie één of meer voorschriften voor codeïne bevattende preparaten kreeg.
Het vroeger gebruik, het gemiddeld dagelijks gebruik en de proportie van wekelijks gebruik van analgetica was hoger bij vrouwen dan bij mannen en nam voor beide groepen sterk toe met de leeftijd.
Wat betreft dagelijkse gebruikers (weliswaar klein aantal) kan men niet stellen dat dit gerelateerd is aan leeftijd. Wel merkt men dat deze patiënten hun voorschriften krijgen van meerdere artsen (1/3 bij meer dan 7 voorschrijvers) wat kan wijzen op problematisch gebruik

- *Gebruik in Frankrijk*

Een Franse studie onderzocht het gebruik van psychofarmaca bij volwassenen die leefden in een voorstad van Parijs in de periode 1987-1988 *(Pariente 1992)*. Het onderzoek gebeurde aan de hand van een interview dat werd afgenomen bij 1787 gezinnen (in totaal werden 2817 gezinnen gecontacteerd). Het interview werd afgenomen bij één lid van het gezin en er werd gevraagd naar medicatie gebruik in de week voorafgaand aan het interview. Uit de resultaten blijkt dat 15 % van de mannen en 23 % van de vrouwen aangaf analgetica te hebben gebruikt in de afgelopen week. Het gebruik van psychofarmaca in de afgelopen week lag bij mannen op 7% en bij vrouwen op 10%. Het gebruik van andere medicaties in de week voorafgaand aan het interview lag bij mannen op 23% en bij vrouwen op 33%.
Bij de interpretatie van de resultaten dient men wel op te merken dat dit gebruikscijfers zijn van een relatief jonge populatie in een nieuwbouwstad rond Parijs met een hoog percentage van werkende bevolking (zowel mannen als vrouwen)

- *Gebruik in Denemarken*

Tot de jaren tachtig was er een zekere terughoudendheid wat betreft gebruik van narcotische analgetica uit vrees voor het veroorzaken van afhankelijkheid en gewenning bij de patiënt. Volgens de Wereld Gezondheidsorganisatie is het de verantwoordelijkheid van overheden om medicatie misbruik tegen te gaan doch dit zonder medicaties als vb pijntherapie te ontzeggen aan kanker patiënten. De Wereld Gezondheidsorganisatie is ook van mening dat de mate van gebruik van narcotische analgetica in een bepaald land de weerspiegeling is van efficiënte pijn bestrijding bij kankerpatiënten. In Denemarken is het gebruik van narcotische analgetica het hoogst van gans de wereld. Clausen et al bestudeert in zijn studie *(Clausen 1997)* het gebruik van narcotische analgetica in Denemarken tussen 1981-1993 en vergelijkt dit met het analgetica gebruik in de andere 9 landen waar narcotische analgetica het vaakst voorgeschreven worden. Daarnaast onderzocht hij de indicaties voor het gebruik van die narcotische analgetica in Denemarken. Uit verkoopscijfers van de farmaceutische industrie blijkt dat het gebruik van narcotische analgetica tussen 1981 en 1993 steeg in alle landen (Nederland, Canada, Zwitserland, Engeland, Israël, Australië, Zweden, US, Nieuw-Zeeland en Denemarken). In

Denemarken steeg het verbruik aan narcotische analgetica (morfine, methadon en pethidine) van 150 000 DDD/miljoen inwoners in 1981 tot 1.45 miljoen DDD/miljoen inwoners in 1993. Zweden komt op de tweede plaats wat betreft gebruik van narcotische analgetica. Om een idee te hebben over de indicatie voor het gebruik van de narcotische analgetica ging men bij 100 Deense huisartsen (toevallig gekozen), navraag doen rond demografie van de gebruikers en indicatiestelling voor het gebruik van de narcotische analgetica. Uit de resultaten blijkt dat in slechts 9.5% van de gevallen kankerpijn de reden was om narcotische analgetica voor te schrijven. Uit deze resultaten kan men dus niet stellen dat hoog gebruik van narcotische analgetica een barometer is voor de goede vooruitgang wat betreft pijnbestrijding bij kankerpatiënten.

2.2.2. Evolutie van gebruik

Henricson et al *(1999)* (zie 2.2.3. Profiel van de gebruiker) onderzochten de evolutie van het analgetica gebruik (via apotheek gegevens) in Zweden over de tijd (van 1987 tot 1996). Uit de resultaten bleek dat het analgetica gebruik toenam over de jaren namelijk van 86.9 DDD/1000 inwoners/dag in 1987 tot 114 DDD/1000 inwoners/dag in 1996. Het gebruik van codeïne en propoxyphene bleef relatief stabiel over tijd, met uitzondering van een lichte daling van het verbruik van codeïne in 1991 ten gevolge van het van de markt nemen van een combinatiepreparaat van acetylsalicylzuur met codeïne.
De auteurs schreven de toename van het gebruik van analgetica toe aan de vergrijzing van de bevolking en door de overheid gevoerde campagnes rond adequaat gebruik van analgetica.

Wacker et al *(1989)* onderzochten de evolutie van het gebruik van analgetica en psychofarmaca over een periode van 13 jaar bij jonge Zwitserse militairen. De bedoeling van de studie was om na te gaan of er een verandering is in gebruik over die 13 jaar, wat de relatie is tussen het consumptiepatroon in het begin van de studie en het consumptiepatroon aan het eind van de studie en of er een verband is tussen het geneesmiddelengebruik bij de ouders en het geneesmiddelengebruik bij de zonen. In 1972-1973 werd bij 4082 mannelijke 20 jarige dienstplichtigen een interview afgenomen aan de hand van een vragenlijst met vragen rond gebruik van alcohol, nicotine, geneesmiddelen (pijnstillers en psychofarmaca) en illegale drugs. Daarnaast deed men ook navraag naar socio-demografische factoren, fysieke klachten, algemene gezondheidstoestand en gebruik van geneesmiddelen bij de ouders. Een gelijkaardige vragenlijst werd in 1979 verstuurd naar alle militairen die een oneven nummer gekregen hadden in 1972-1973. De vragenlijst werd verstuurd naar 1658 mannen en beantwoord door 1103 mannen (66.5%). Een nieuwe vragenlijst werd in 1985 verstuurd naar 1554 mannen (men vond het adres niet van 104 mannen van de 1658 mannen). Die vragenlijst werd beantwoord door 1034 mannen (66.5%).
Uit de resultaten zag men dat het percentage van mannen die analgetica of benzodiazepines gebruikten in 1985 significant lager lag dan in 1972-1973 (voor analgetica 28.8% in 1972-1973 versus 21% in 1985). Uit de resultaten bleek ook dat mannen die regelmatig analgetica of psychofarmaca gebruikten in 1972-1973 meer kans hadden analgetica te gebruiken in 1985. Men zag geen duidelijke correlatie tussen analgetica gebruik bij de ouders en analgetica gebruik bij hun zonen, maar het was wel zo dat de relatie tussen regelmatig analgetica gebruik in 1972-1973 en opvolgend analgetica gebruik in 1985 sterker was als de ouders ook gebruikers waren van analgetica of psychofarmaca.
Uit de studie kon men besluiten dat het analgeticagebruik gedaald was over die 13 jaar en dat het consumptiepatroon op de leeftijd van 20 jaar een belangrijker prognostische factor

is voor het gebruik op de leeftijd van 33 jaar dan het geneesmiddelengebruik bij de ouders.

2.2.3. PROFIEL VAN DE GEBRUIKER

Het is gekend dat *geslacht, leeftijd en socio-economische klasse* tot de belangrijkste determinanten behoren voor wat betreft het gebruik van analgetica. Dit blijkt ook uit de volgende internationale studies:

In 1995 werden de resultaten gepubliceerd van een studie die de relatie onderzocht tussen het gebruik van analgetica (in het bijzonder codeïne en propoxyphene) en geografische en demografische kenmerken van zowel voorschrijver als gebruiker in Zweden *(Henricson 1999).*
Uit de studie blijkt dat het gebruik van analgetica toeneemt toe met leeftijd (als gevolg van toename van prevalentie van de ziekte). Wat betreft gebruik van propoxyphene ziet men een zelfde trend (toename met de leeftijd) doch wat betreft codeïne ziet men een piek rond de patiëntengroep van middelbare leeftijd.
Vrouwen gebruiken meer analgetica dan mannen en dit fenomeen komt overal in Zweden voor en binnen alle leeftijdsgroepen. Men zag een verhoogd gebruik van codeïne in districten met een slechte sociale situatie (laag inkomen, hoge werkloosheid, gebieden met hoge frequentie van sociale uitkering, immigranten) en een hoog gebruik van benzodiazepines.
Codeïne wordt voornamelijk voorgeschreven door artsen met een privé praktijk in tegenstelling tot de artsen verbonden aan een ziekenhuis of een centrum voor gezondheidszorg.

Antonov et al *(1998)* onderzochten determinanten voor analgeticagebruik in Zweden. Het onderzoek gebeurde aan de hand van enquêtes uitgevoerd bij 11996 Zweden tussen de leeftijd van 18-84 jaar waren in de periode 1988-1989.
Uit de studie blijkt dat pijnstillers frequent gebruikt worden: 20% van de mannen en 1/3 van de vrouwen rapporteren het gebruik van vrij te verkrijgen analgetica in de afgelopen 2 weken voor het interview. Uit de resultaten blijkt ook dat gebruik van analgetica hoger ligt bij vrouwen dan bij mannen. Geslacht speelt blijkbaar ook een rol wat betreft de keuze van het analgeticum. Bij spier en gewrichtsklachten gaan vrouwen eerder teruggrijpen op vrij te verkrijgen analgetica terwijl mannen er eerder voor kiezen om analgetica te gebruiken die enkel te verkrijgen zijn op voorschrift. Bij de mannen ziet men een positief verband tussen roken en overgewicht en het gebruik van analgetica die enkel te verkrijgen zijn op voorschrift. Bij de vrouwen ziet men een gelijkaardig positief verband wat betreft het gebruik van vrij te verkrijgen analgetica. Een positieve relatie tussen alcoholconsumptie en het gebruik van analgetica kan enkel worden aangetoond bij de vrouwelijke populatie.

Uit een studie naar het OTC gebruik van analgetica in Canada *(Abbott 1998)* blijkt dat hoog gebruik voornamelijk gezien wordt bij vrouwen en dat er een relatie is tussen gebruik en de aanwezigheid van stress situaties en depressieve stemmingen. Verder bleek ook dat OTC analgetica voornamelijk gebruikt werden wegens klachten van hoofdpijn, koorts en rugpijn.

Profiel van de gebruiker van analgetica in het buitenland:

Uit de gegevens blijkt dat er een duidelijke relatie is tussen het analgetica gebruik en de volgende factoren:

- geslacht (meer bij vrouwen dan bij mannen);
- leeftijd (hoger gebruik bij oudere leeftijd);
- co-morbiditeit;
- sociale situatie (meer gebruik bij lage inkomens, werkloosheid);
- psychische problematiek (meer gebruik bij depressieve klachten).

Er is geen eenduidigheid wat betreft mogelijk verband tussen analgetica en alcoholgebruik of nicotinegebruik.

2.2.4. PROBLEMATISCH GEBRUIK

Onderzoek naar problematisch gebruik in het buitenland (Verenigde Staten)

Het is beschreven dat artsen vaak te lang wachten alvorens narcotische analgetica toe te voegen aan de pijntherapie van een patiënt met chronische pijnklachten wegens de kans op gewenning en fysische en vooral psychische afhankelijkheid. Om een duidelijk idee te hebben over de problemen van verslaving en gewenning bij gebruikers van narcotische analgetica deden Amerikaanse onderzoekers een onderzoek naar het aantal spoedopnames ten gevolge van abusus van narcotische analgetica *(Joranson 2000)*. Dit onderzoek gebeurde aan de hand van het retrospectief nakijken van de 'Drug Abuse Warning Network' database. Uit de studie bleek dat het aantal gebruikers van narcotische analgetica (meperidine, oxycodone, fentanyl en morphine) toenam over de jaren (1990-1996) doch dat het aantal spoedopnames proportioneel afnam (met uitzondering van een kleine stijging aan opnames bij morfine gebruik (838 opnames in '90 en 865 opnames in '96). Uit dit onderzoek kon men dus niet afleiden dat de toename van gebruik van narcotische analgetica samengaat met een proportioneel stijgend aantal opnames ten gevolge van abusus van narcotische analgetica.

In 1985 werden de resultaten gepubliceerd van een studie, uitgevoerd in California, die de psychosociale determinanten onderzocht bij een groep van patiënten die waren overleden ten gevolge van gebruik van codeïne en propoxyphene *(Nelson 1985)*. Uit de studie bleek dat de groep van personen die overleden waren aan de gevolgen van codeïne meer etnische minderheden bevatte, dat er meer primaire drug verslaving was, meer gebruik van 'straat' drugs en dat het overlijden vaker te wijten was aan een ongeval ten opzichte van de propoxyphene groep. In de propoxyphene groep zag men meer patiënten met een psychische problematiek en meer zelfmoorden.

Uit de review van Abbott et al *(1998)*, blijkt dat er 2 categorieën zijn van patiënten die mogelijk een risicogroep vormen voor het ontwikkelen van misbruik en afhankelijkheid van OTC analgetica. De eerste groep zijn de patiënten met chronische pijn die onvoldoende behandeld worden. Voor deze groep raadt de auteur aan effectieve pijntherapie te starten met die analgetica die hun nut bij de behandeling van chronische pijn bewezen hebben (vb anti-depressiva voor neuropathische pijn of narcotische analgetica (onder medische

supervisie)). De tweede groep bestaat uit patiënten die analgetica gebruiken wegens klachten van slaapstoornissen, depressieve gemoedsstemmingen. Deze patiënten zouden moeten worden aangespoord om professionele hulp in te roepen.
De auteur ziet in de toekomst verder problemen ontstaan gezien er meer en meer druk komt van patiënten organisaties om geneesmiddelen zonder voorschrift beschikbaar te stellen. Gezien de patiënten dit gebruik vaak verzwijgen voor hun behandelende arts zal de kans op interacties tussen geneesmiddelen toenemen. Daarnaast kan men ook stellen dat de bijsluiter voor de patiënt soms moeilijk te lezen is wat een probleem stelt voor bejaarden en minder geschoolde patiënten. Men vreest ook dat patiënten in de toekomst eerst zelf therapieën zullen uitproberen vooraleer raad te vragen aan hun behandelende arts.

2.2.5. VERKOOPSCIJFERS

- *Nederland*

  Uit een publicatie van het Pharmaceutisch Weekblad *(1999)* blijkt dat de openbare apotheken in Nederland voor bijna 5 miljard Belgische frank afleverden aan pijnstillers in 1998. Dit bedrag komt overeen met 12 miljoen afleveringen.Van die 5 miljard was 0.9 miljard Bfr voor rekening van de narcotische analgetica en 0.7 miljard Bfr voor rekening van de NSAIDs.

  De top 5 van meest verstrekte pijnstillers via de openbare apotheek in Nederland is paracetamol (3.15 miljoen voorschriften - 410 miljoen Bfr), diclofenac (2.2 miljoen voorschriften - 1 miljard Bfr), ibuprofen (1.8 miljoen voorschriften - 676 miljoen Bfr), naproxen (1.18 miljoen voorschriften - 642 miljoen Bfr) en paracetamol in combinatie preparaten (0.60 miljoen voorschriften - 169 miljoen Bfr)

Deel 3. Gebruik van analgetica en de omgeving

3.1. Rol van de voorschrijver

De arts speelt een belangrijke rol wat betreft het gebruik van analgetica. Die rol is evident gezien de narcotische analgetica en bepaalde analgetica enkel te verkrijgen zijn op voorschrift. Daarnaast heeft hij of zij een belangrijke rol wat betreft advies naar de patiënt in verband met correct analgetica gebruik.

- *België*

  Uit de recente enquête uitgevoerd in opdracht van de Pain Advisory Board *(2001)*, blijkt dat ongeveer de helft van de patiënten die pijnstillers gebruikt, eerst raad gaat vragen aan hun gezondheidswerkers (vnl. huisarts, apotheker of specialist). In 44% van de gevallen is de arts de initiatiefnemer wat betreft de keuze van de pijnstiller en in 21% van de gevallen is dit de apotheker.

- *Internationaal*

  Determinanten van het voorschrijfgedrag

  Bergman et al *(2000)* publiceerden de resultaten van een studie die het afleveren van NSAIDs in 3 verschillende Europese regio's (Italië, Denemarken en Zweden) onderzocht.
  Men vergeleek het totaal volume van de verschillende NSAIDs per regio en men vergeleek dit met het gekende bijwerkingprofiel voor ieder individueel NSAID (informatie uit een meta-analyse).
  Indien artsen bij het voorschrijven van een NSAID enkel zouden rekening houden met wat bewezen is in de literatuur (evidence based medicine), dan zou men verwachten dat enkel deze NSAIDs met het laagste risico op ongewenste effecten zouden worden voorgeschreven. In Denemarken en Zweden zag men dat artsen voornamelijk deze NSAIDs met de geringste kans op ongewenste effecten voorschreven. Doch in Italië zag men dat artsen voornamelijk deze NSAIDs met de meeste kans op ongewenste effecten voorschreven. Dit wijst er op dat ook andere factoren dan 'evidence based medicine' het voorschrijfgedrag beïnvloeden.
  Alhoewel niet onderzocht, dachten de auteurs dat mogelijk beïnvloedende factoren zijn: de naschoolse training van de artsen, invloed van marketing campagnes, kostprijs en impact van richtlijnen wat betreft keuze van medicatie.

Analgetica te verkrijgen zonder voorschrift (OTC preparaten = Over the counter preparaten)

Gezien bepaalde analgetica in België en ook in het buitenland vrij te verkrijgen zijn is het belangrijk dat de behandelende arts navraag zou doen over dit gebruik bij de patiënt. Dit werd onderzocht door Sleath *(1995)* bij 27 huisartsen en 414 patiënten van de eerste lijn centra van het New Mexico Health Sciences Center. De arts-patiëntcontacten werden geregistreerd op tape en artsen werden na het contact gevraagd een vragenlijst in te vullen. Er werd een gestructureerd interview bij de patiënten afgenomen naar het gebruik van vrij te verkrijgen medicatie (inclusief analgetica). Uit de resultaten blijkt dat 57% van de patiënten vrij te verkrijgen medicatie had gebruikt in de maand voorafgaand aan de consultatie. De meest gebruikte medicaties waren analgetica gevolgd door middelen tegen verkoudheid en maagzuur remmende preparaten. (42 %, 11.8% en 6.5 % respectievelijk). Blanke patiënten waren blijkbaar meer geneigd OTC preparaten te gebruiken. 59 % van de patiënten die analgetica gebruikt, zegt dit te bespreken met hun huisarts alhoewel 86% van de patiënten vindt dat de arts dit zou moeten weten. In slechts 37% van de consultaties vroegen de artsen naar OTC gebruik. Artsen deden dat sneller bij vrouwen, oudere patiënten of laag geschoolden.

3.2. Rol van familie en vrienden

- *België*

Uit het onderzoek naar het gebruik van genees- en genotmiddelen bij de Leuvense studenten *(Waege 1993)* blijkt dat het geneesmiddelengebruik (ook analgetica gebruik) door vrienden en familie gerelateerd is aan het geneesmiddelengebruik door de studenten zelf. Dit uit zich ook in het feit dat 42% van de ondervraagden meldt dat ze hun pijnstillers krijgen via hun ouders. Ongeveer 30% haalt hun medicatie bij de apotheker (pijnstillers zonder voorschrift) en 15.2% haalt hun pijnstillers via hun vaste huisarts.

- *Internationaal*

Uit de studie van Wacker et al *(1989)* (voor meer details zie evolutie van gebruik in het buitenland) zag men geen duidelijke correlatie tussen analgetica gebruik bij de ouders en analgetica gebruik bij hun zonen. Men zag wel dat de relatie tussen het regelmatig gebruik van analgetica in 1972-1973 en het opvolgend analgetica gebruik in 1985 sterker was als de ouders ook gebruikers waren van analgetica of psychofarmaca.

3.3. Rol van de apotheker

- *België*

Uit de recente enquête uitgevoerd in opdracht van de Pain Advisory Board *(2001)*, blijkt dat ongeveer de helft van de patiënten die pijnstillers gebruikt, eerst raad gaat vragen aan hun gezondheidswerkers (vnl. huisarts, apotheker of specialist). In 44% van de gevallen is de arts de initiatiefnemer wat betreft de keuze van de pijnstiller en in 21% van de gevallen is dit de apotheker.

- *Internationaal*

Uit een enquête uitgevoerd bij Franse apothekers in 1999 *(La Revue Prescrire 1999)* blijkt dat één op twee regelmatig door toxicomanen geconsulteerd worden (in stedelijke gebieden loopt dit zelfs op tot 69%). Binnen de groep van apothekers die regelmatig toxicomanen als klant hebben meldt 25% dat dit meer dan 10 keer per maand voorkomt. Uit een analoge enquête uitgevoerd bij Franse huisartsen blijkt dat 40% van hen regelmatig in contact komen met toxicomanen.
De Franse apothekers vinden dat zij theoretisch een belangrijke rol zouden moeten spelen wat betreft preventie en voorlichting; doch door gebrek aan vorming, tijd en privacy (moeilijk een vertrouwelijk gesprek te houden binnen de muren van een apotheek) is dit in de praktijk niet echt haalbaar.

3.4. Rol van de overheid/wetgeving

3.4.1. Samengestelde pijnstillers:

Tot op heden zijn in België samengestelde analgetica die codeïne bevatten vrij te verkrijgen. Om misbruik van deze middelen te voorkomen werd een Koninklijk Besluit van 12 Aug 2000 goedgekeurd. Dit Koninklijk Besluit specificeert dat samengestelde analgetica die per eenheidsdosis 15 mg of meer codeïne bevatten in de toekomst enkel te verkrijgen zullen zijn op voorschrift. Dit Koninklijk Besluit zal begin 2002 van kracht gaan.
Volgens de Minister van Volksgezondheid mogen er maar 2 soorten pijnstillers overblijven in de toekomst; pijnstillers met minimum 30 mg codeïne, alleen op voorschrift te verkrijgen en pijnstillers zonder codeïne, die vrij mogen verstrekt worden.

Toen het probleem bekend werd rond de associatie tussen het gebruik van OTC analgetica die fenacetine bevatten en het ontstaan van analgetica nefropathie, beslisten overheden in een aantal Europese landen, waaronder België, om die producten van de markt te nemen. In de volgende jaren zag men het aantal nieuwe gevallen van analgetica nefropathie dalen *(McGoldrick 1997)*.

3.4.2. Analgetica en verkeer

3.4.2.1. RIJDEN ONDER INVLOED: WETTELIJKE BEPALINGEN

a. Met betrekking tot het rijden onder invloed van alcohol en illegale drugs, is de Belgische wegcode heel duidelijk. Artikel 37bis en 61 bis formuleren de bepalingen hieromtrent.

- Artikel 37bis paragraaf 1: met gevangenisstraf van 15 dagen tot 6 maanden, en met geldboete van 200 frank tot 100 frank of met een van die straffen alleen wordt gestraft:
  Hij die op een openbare plaats een voertuig of een rijdier bestuurt, of een bestuurder begeleidt met het oog op de scholing wanneer de analyse bedoeld in artikel 63, paragraaf 1, 3° (gaat over de bloedproef met het oog op het bepalen van het gehalte van andere stoffen dan alcohol die de rijvaardigheid beïnvloeden), de aanwezigheid in het organisme aantoont van minstens één van volgende stoffen, die de rijvaardigheid beïnvloeden:
    - THC (tetrahydrocannabinol= actieve bestanddeel van cannabis)
    - amfetamine
    - MDMA (= XTC)
    - MDEA (=EVA)
    - MDMB
    - morfine
    - cocaïne of benzoylecgonine

- De bevoegde ambtenaren kunnen sinds 8 juni 1999 dan ook overgaan tot het bepalen van het gehalte van bovenstaande stoffen in het bloed (artikel 61bis).

b. Indien een persoon rijdt onder invloed van andere psychotrope stoffen, kan artikel 35 van de wet betreffende het rijden in staat van dronkenschap of soortgelijke staat ingevolge gebruik van drugs of medicijnen van toepassing zijn. De wetgever heeft in dit geval geen precieze procedure voorzien die moet worden gevolgd om rijden in een "aan dronkenschap soortgelijke staat" te bewijzen. Mogelijkheden zijn: de bloedproef (op vrijwillige basis), vaststellingen door de verbalisanten over het gedrag of de verklaringen van de bestuurder, onderzoek door een arts, … Het parket zal tot vervolging overgaan als het de bewijslast voldoende acht om een inbreuk tegen artikel 35 vast te stellen.

3.4.2.2. GESCHIKTHEID VOOR HET BESTUREN VAN EEN MOTORVOERTUIG: WETTELIJKE BEPALINGEN

Hier geldt bijlage 6 van het KB van 23 maart 1998, dat betrekking heeft op het rijbewijs, de minimumnormen en attesten inzake de lichamelijke en geestelijke geschiktheid voor het besturen van een motorvoertuig. Punt IV.1 gaat over de psychotrope stoffen en geneesmiddelen en preciseert:

Psychotrope stoffen en geneesmiddelen:

1. De geneesheer bepaalt de rijgeschiktheid en geldigheidsduur ervan.
2. De kandidaat die aan psychotrope stoffen verslaafd is of die stoffen overmatig gebruikt zonder daaraan verslaafd te zijn, is niet rijgeschikt.
3. De kandidaat die regelmatig, in welke vorm dan ook, psychotrope stoffen gebruikt die een nadelige invloed op de rijgeschiktheid kunnen hebben of die dusdanige hoeveelheden gebruikt dat het rijgedrag daardoor ongunstig wordt beïnvloed, is niet rijgeschikt.
   Hetzelfde geldt bij gebruik van alle andere geneesmiddelen of geneesmiddelencombinaties die de waarneming, de stemming, de aandacht, de psychomotoriek en het oordeelsvermogen ongunstig beïnvloeden.
4. De geneesheer gaat bij het voorschrijven van geneesmiddelen na welke de invloed is op het rijgedrag van elk geneesmiddel afzonderlijk, in combinatie met andere geneesmiddelen of in combinatie met alcohol. De geneesheer licht zijn patiënt in over de mogelijke gevolgen voor het rijgedrag.
5. De kandidaat die aan psychotrope stoffen verslaafd is geweest of er overmatig gebruik van heeft gemaakt, kan evenwel na een periode van bewezen onthouding van minstens zes maanden rijgeschikt worden verklaard. De geldigheidsduur van de rijgeschiktheid is beperkt tot maximaal drie jaar.

3.4.2.3. Aanbevelingen van het B.I.V.V. (Belgisch Instituut Voor Verkeersveiligheid)

In april 1999 geeft het BIVV een folder uit "invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid". Deze folder, die een beknopte samenvatting is van een uitgebreid literatuuronderzoek, werd opgesteld door het BLT (Toxicological Society of Belgium) en verstuurd naar artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers.

De auteurs gaan uit van volgende vaststellingen: in België zijn er jaarlijks ongeveer 50.000 letselongevallen met ongeveer 1.400 verkeersdoden, 13.000 ernstig gewonden en 58.000 lichtgewonden. Het is bekend dat in een groot aantal van de ongevallen alcohol een rol speelt, terwijl over de invloed van sommige geneesmiddelen op de rijvaardigheid niet zoveel geweten is. Men schat bijvoorbeeld dat 10% van de gewonden of overledenen onder invloed was van een psychotrope stof die een rol kan spelen in het verkeersongeval.
In België heeft de BTTS-studie (Belgian Toxicology and Trauma Study) op 2053 bestuurders, opgenomen in het ziekenhuis ten gevolge van een verkeersongeval, de aanwezigheid aangetoond van benzodiazepines, barbituraten, anorexigene amfetamines en opiaten bij respectievelijk 8.5%, 1.3%, 1% en 5.5% van de bestuurders.

Het meten van de effecten geïnduceerd door geneesmiddelen is gebaseerd op resultaten van verschillende onderzoeken en studies.

1. Testen gebruikt voor het evalueren van effecten geïnduceerd door farmaca
   - Evaluatie door psychotechnische en fysiologische testen uitgevoerd in het laboratorium. Hierbij worden verschillende parameters onderzocht zoals aandacht, reactietijden, gezicht en gehoor…
   - Rijtesten op simulator
   - "Reële" rijtesten: op de weg of parcours

2. Evaluatie van de risico's d.m.v. epidemiologische studies

De auteurs delen de geneesmiddelen in verschillende categorieën in, naargelang hun potentiële invloed op de rijvaardigheid. De classificatie is gebaseerd op literatuurgegegevens en steunt op het voorgestelde systeem van Wolschrijn (Instituut voor Geneesmiddelen, Veiligheid en Gedrag – Universiteit van Limburg Maastricht).

CATEGORIE I

Categorie I:
: Geneesmiddelen waarvan een negatieve invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is

Categorie I*:
: Geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze veilig zijn enkel op grond van hun farmacologisch profiel

Het is altijd aan te raden er de patiënt op te wijzen dat nevenwerkingen steeds mogelijk zijn en dat hij de eerste 2 of 3 dagen extra waakzaam moet zijn tijdens het rijden.

CATEGORIE II

Categorie II.1:
: Geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een lichte negatieve invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie II.2:
: Geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een matige invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie II.*:
: Geneesmiddelen waarvan een ernstige invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is. Vanwege een gebrek aan voldoende experimentele gegevens kan de mate van beïnvloeding (matig, licht of geen) echter nog niet worden vastgesteld. Moet beschouwd worden als een geneesmiddel categorie II.

Men moet de patiënt wijzen op de risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel en hem aanraden geen wagen te besturen de eerste dagen van de behandeling of tot het ogenblik dat hij zich bewust is van de effecten. Dit is eveneens de meest aangewezen houding bij een wijziging van posologie, van geneesmiddel of bij een associatie van geneesmiddelen.

CATEGORIE III

Categorie III:

Geneesmiddelen die, op basis van wetenschappelijke studies, waarschijnlijk een ernstige invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie III*:

Geneesmiddelen waarvan op grond van hun farmacologisch profiel of op grond van een beperkt aantal studies wordt aangenomen dat ze een gevaarlijke rijvaardigheidsbeïnvloeding kunnen veroorzaken. Moet beschouwd worden als geneesmiddel categorie III.

Indien er geen alternatief bestaat voor de behandeling met een molecule van categorie III, moet men de patiënt aanraden geen wagen te besturen.

In elk geval (molecule van categorie I, II of III), moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van de risico's dat hij loopt bij het gelijktijdig innemen van alcohol of andere geneesmiddelen (automedicatie).

NARCOTISCHE ANALGETICA

- Min / Max categorie: II.1 / III

- Meest voorkomende categorie: III*

- Effecten met een invloed op de rijvaardigheid:

  Euforie, sedatie, vertigo, vermindering van het concentratievermogen en van de cognitieve prestaties, passiviteit.

- Aanbevelingen:

  Alhoewel de effecten van codeïne en dihydrocodeïne minder uitgesproken zijn dan die van de andere moleculen, moet men toch rekening houden met de kans op slaperigheid. Over het algemeen blijken narcotische analgetica de rijvaardigheid te beïnvloeden. Bovendien is de patiënt zich niet bewust van zij verminderde handigheid en neemt hij grotere risico's bij onverwachte gebeurtenissen.

In de meeste gevallen moet het besturen van een wagen afgeraden worden.

Actief bestanddeel	Categorie
bezitramide	III*
buprenorfine	III
codeïne	II.1
dextromoramide	III*
dextropropoxyfeen	II.2
dihydrocodeïne	II*
fentanyl	III
methadon	II.2
morfine	III
pentazocine	III
pethidine	III*
piritramide	III*
tilidine	III*
tramadol	II.2

Referenties

Abbott FV, Fraser MI. Use and abuse of over the counter analgesic agents. Journal of Psychiatry and Neuroscience 1998;23:13-34.

Amelie E, Weber H, Holme I. Treatment of acute low-back pain with piroxicam: results of a double-blind placebo controlled trial. Spine 1987; 12,5:473-6.

Antonov KL, Isacson DG. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden. Ann Pharmacother 1998;32:485-94.

Anoniem. Geven bepaalde NSAIDs minder aanleiding tot maagdarm bijwerkingen dan andere? Geneesmiddelen Bulletin 1994;28:85-6. http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/

AVGI Compendium, 2002.

Bahra A, Goadsby P. Chronic tension-type headache. Clinical Evidence 2001, Issue 5, p. 869-875.

Belgische Gezondheidsenquête. 1997.

Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montanaro N. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56:269-72.

Bijl D, Dirven-Meijer PC, Opstelten W, Raaijmakers AJ, Scholten RJPM, Eizenga WH, Goudswaard AN. NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen. 1998 http://nhg.artsennet.nl/

Binder A. Neck pain. Clinical Evidence 2002, Issue 8, p. 1188-1202.

Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Eng J Med 1991; 352:87-91.

Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Treatment of knee osteoartritis; relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a NSAID or pure analgesic. J Rheumatol 1992;19:1950-4.

Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - differences and similarities. New Engl J Med 1991; 324:1716-25.

Brouwers JRBJ, Delhaas EM. Medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij volwassenen. Geneesmiddelenbulletin 1998;10:111-118. http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/

Brown FL, Bodison S, Dixon J, Davis W, Nowoslawiski J. Comparison of difflunisal and acetaminophen with codeïne in the treatment of initial or recurrent acute low back pain. Clin Ther 1986;9:52-8.

Clausen TG. International Opioid Consumption. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:162-5.

Current Problems in Pharmacovigilance. Tramadol. Medicines Control Agency. http://www.open.gov.uk/mca/mcahome.htm

De Maeseneer J et al. Getrouwheid van de patient aan de huisarts en gebruik van gezondheidszorg: een multivariate benadering. Synthese rapport, 1997.

del Pozo JG, Carvajal A, Rueda de Castro AM, del Pozo MIC, Arias LHM. Opioid consumption in Spain - the significance of a regulatory measure. Eur J Clin Pharmacol 1999 ; 55 :681-3.

Dukes, Meyler's Side Effects of Drugs - Elsevier 11th Edition.

Edwards JE, Oldman A, Smith L, Collins SL, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Single dose aspirin for acute pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

Eggen AE, Andrew M. Use of codeine analgesics in a general population. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:491-6.

Faas A, Chavannes AW, Koes BW, van den Hoogen JMM, Mens JMA, Smeele LJM, Romeijnders ACM, van der Laan JR. NHG-Standaard Lage rugpijn. http://nhg.artsennet.nl/

Farmacotherapeutisch Kompas, 2002/2003. College voor Zorgverzekeringen, Nederland.

Feinstein AR, Heinemann LAJ, Curhan GC, Delzell E, Deschepper PJ, Fox JM, Graf H, Luft FC, Michielsen P, Mihatsch MJ, Suissa S, Van Der Woude F, Willich S. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: A review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and nephropathy. Kidney Int 2000;58:2259-64.

Feinstein AR, Heinemann LAJ, Dalessio D, Fox JM, Goldstein J, Haag G, Ladewig D, O'Brien CP. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2000;68:457-67.

Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium. Belgisch Centrum voor Farmakotherapeutische Informatie, 2003. www.bcfi.be

Geneesmiddelenbrief. Farmacotherapeutische aspecten van de Palliatieve Zorg. December 1999. http://www.farmaka.be/GB_ne.htm

Henricson K, Carlsten A, Ranstam J, Rametsteiner G, Stenberg P, Wessling A, Melander A. Utilisation of codeine and propoxyphene: geographic and demographic variations in prescribing, prescriber and recipient categories. Eur J Clin Pharmacol 1999 ;55 : 605-11.

Informatorium Medicamentorium, 1998. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Nederland.

Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL. Trends in Medical Use and Abuse of Opioid Analgesics. JAMA 2000;283:1710-14.

Knuistingh Neven A, Haan J, Wiendels NJ, Gulmans J en Ferrari MD. Chronische dagelijkse hoofdpijn.

Kozer E, Nikfar S, Costei Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies : a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2002;187(6):1623-30.

La Revue Prescrire. Antalgiques et grossesse. Tome 20, N° 203, 2000, p. 125-38.

La Revue Prescrire. Attitudes de prévention chez les pharmaciens d'officine. 2001 ;20 :704.

La Revue Prescrire. Pharmaciens et toxicomanes. 2001; 20:569-70.

La Revue Prescrire. Tramadol, voie orale. 2001 ;17: 639-42.

La Revue Prescrire. Syndrome de sevrage et dépendance : le tramadol aussi. 2003 ;23:112-3

Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual NSAIDs. Lancet 1994;343:1075-8.

Le Jeunne C. Analgesic-induced chronic headache. Ann Med Interne 2001;152:suppl 3:IS50-3.

Martindale. The Complete Drug Reference. 33th edition. Pharmaceutical Press, London.

Matzke GR. Clinical consequences of nonnarcotic analgesic use. Ann Pharmacother 1997;31:245-8.

McGoldrick MD, Bailie GR. Nonnarcotic analgesics: Prevalence and estimated economic impact of toxicities. Ann Pharmacother 1997;31:221-7.

Medical Letter. Drugs for Pain, January 8, 1993 - Volume 53, Issue 887.

MeReC Bulletin. The use of oral analgesics in primary care, volume 11, nr 1, 2000.

National Guideline Clearinghouse. Management of pain using dangerous drugs and controlled substances. http://www.guidelines.gov

Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie vzw. Jaarverslag 1998.

Neeleman J, Wessely S. Drugs taken in fatal and non-fatal self poisoning: a study in South London. Acta Psychiatr Scan 1997;95:283-7.

Nelson FL. The association of preexisting psychosocial pathology with deaths involving propoxyphene or codeïne. Int J Addict 1985;20:1823-30.

Pain Advisory Board 2001. Bronnen: De Huisarts, Nr 580, 12 December 2001 en Het Medisch Weekblad Nr 188, 29 November 2001.

Panconesi A, Del Bianco PL, Curradi C, Franchi G, Anselmi B, Andreini B. Headache caused by analgesic and/or ergotamine abuse. Clin Ther 1991 May 137:169-83.

Pariente P, Lépine JP, Lellouch L. Self-reported psychotropic drug use and associated factors in a French community sample. Psychological Medicine 1992;22:181-90.

Pascual J, Berciano J. Daily chronic headache in patients with migraine induced abuse of ergotamine-analgesics: response due to a protocol of outpatient treatment. Neurologia 1993;8:212-5.

Pharmaceutisch Weekblad. Pijnstillers. Oktober 1999, Jaargang 134, Nr 39.
http://www.sfk.nl/bezoekers/infogeneesmiddelen/PWrubriek.html

Projekt Farmaka. NSAID's: Onafhankelijke informatie over geneesmiddelen. Gent 2002.

Rapoport A, Stang P, Gutterman DL, Cady R, Markley H, Weeks R, Saiers J, Fox AW. Analgesic rebound headaches in clinical practice: data from a physician survey. Headache 1996;36:14-9.

Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. JAMA 2001 ;286:315-21.

Scott D, Smith C, Lohmander S, Chard J. Osteoarthritis. Clin Evid 2002, Issue 9: 1-25

Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, de Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. Br J Clin Pharmacol 2000; 50 :473-8.

Semmekrot BA. De medicamenteuze behandeling van pijn bij kinderen. Geneesmiddelenbulletin 1998;11:123-7. http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/

Sleath B, Rubin H, Campbell W, Gwyther L, Clark T. Physician-patient communication about over-the-counter medications. Social Sciences and Medicine 2001; 53:357-69.

Speed C, Hazelman B. Shoulder pain. Clinical Evidence 2002, Issue8, p.1271-89.

Towheed T, Shea B, Wells G, Hochberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. Semin Artritis Rheum 1997;26:755-70.

Towheed T, Judd M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. bcfi, 2003.

Transparantiefiche Nr 16. Niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen. Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu. Nr 16.

Tulder MW van, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

VAD Leerlingenbevraging (2000-2001). http://www.vad.be

Van der Plas CG, Dingjan RA, Hamel A, Jonker JC, Postema PhJ, Smorenburg HAAJ, Bijl D, Scholten RJPM, Kolnaar BGM, Eizenga WH, Goudswaard AN. NHG-Standaard Traumatische Knieproblemen. 1998. http://nhg.artsennet.nl/

van Driel M, Goeminne C, Habraken H, Soenen K. Literatuuronderzoek niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen. Projekt Farmaka. Gent, 1999.

van Tulder MW, Koes B. Low back pain and sciatica. Clinical Evidence 2002, Issue 8, p.1171-87.

Wacker HR, Battegay R, Schlosser C. Longitudinal study on the consumption of analgeics, tranquilizers and hypnotics by healthy swiss men over a 13-year period. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1989;239:87-92.

Waege H, Bracke M, Degroote A, Hoornaert H. Genees- en genotsmiddelen bij de Leuvens studenten in 1993. KU Leuven.

Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee (Cocrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software.

Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a 2-year study of treatment of osteoartritis of the knee. Arthritis Rheum 1993; 36:1196-206.

Wilson M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. Clinical Evidence 2001, Issue 5, p. 1254-66.

Bijlage. Indeling analgetica

a. Niet-narcotische analgetica

Enkelvoudige preparaten	**Generische naam**	**Merk naam**	**Afleverbaar op voorschrift (oktober 2001)**
	Paracetamol	Afebryl Junior Mono®	-
		Algostase mono®	-
		Curpol®	-
		Dafalgan®	-
		Docpara®	-
		Dolprone®	-
		Lemgrip®	-
		Panadol®	-
		Paracatemol EG®	-
		Paraphar®	-
		Perdolan ®	-
		Sanicopyrine®	-
		Witte Kruis Mono®	-
	Salicylaten : Acetylsalicylzuur	Acenterine®	-
		Alka Seltzer®	-
		Asaflow®	-
		Asarid®	-
		Aspirine®	-
		Aspro®	-
		Cardioaspirine®	-
		Cardiphar®	-
		Dispril®	-
		Sedergine®	-
		Tampyrine®	-
	Salicylaten: Lysine-acetylsalicylaat	Aspegic®	-
		Cardegic®	-
	Salicylaten: Diflunisal	Diflusal®	Rx
	Salicylaten: Benorilaat	Duvium®	-
	Pyrazolon derivaten: Natriummetamizol	Analgine® Novalgine®	Rx
	Nefopamhydrochloride	Acupan®	-
Associaties	Acetylsalicylzuur + codeine	Codis N.F. ®	*Rx**
		Aspirine-C®	-
		Sedergine C®	-
	Acetylsalicylzuur + vit C + paracetamol	Afebryl®	-
	Paracetamol + Coffeïne	Algostase®	-
		Antigriphine®	-
		Lonarid N®	-
		Mann®	-
		Panadol plus®	-
		Witte Kruis®	-
		Nevrine Codeïne®	*Rx**
	Paracetamol + vitC	Efferalgan C®	-
		Perdogrip®	-

	Acetylsalicylzuur + Coffeïne + Paracetamol	Troc®	-
	Acetylsalicylzuur + Coffeïne + Paracetamol	Perdolan Compositum®	*Rx*
	Acetylsalicylzuur + Codeïne + Coffeïne		
		Nogrimine®	*Rx**
	Acetylsalicylzuur + Coffeïne	Aspirine Duo®	-
		Dafalgan Codeïne®	*Rx**
		Docparacod®	*Rx**
		Panadol Codeïne®	*Rx**
		Perdolan Codeïne®	*Rx**
	Coffeïne + Codeïne + Paracetamol + Tiëmoniumjodide	Asodal®	*Rx**
Associaties van Pyrazolonderivaten en spasmolytica	Butylhyoscinebromide + Natriummetamizol	Buscopan Compositum®	Rx
	Onaanvaardbare associaties	*Cephyl*®	-
		Kranit Nova®	-
		Optalidon®	-
Niet steroïdale anti-inflammatoire middelen			
Arylazijnzuurderivaten	Aclenofenac	Air-tal®	Rx
		Biofenac®	Rx
	Diclofenac	Cataflam®	Rx
	Sulindac	Clinoril®	Rx
	Natriumdiclofenac	Diclofemed®	Rx
		Diclofenac®	Rx
		Diclophar®	Rx
		Diclotop®	Rx
		Docdiclofe®	Rx
		Motifene®	Rx
		Polyflam®	Rx
		Voltaren®	Rx
	Ketorolactrometamol	Taradyl®	Rx
	Tolmetine	Tolectin®	Rx
Arylpropionzuurderivaten	Ibuprofen	Advil®	Rx
		Brufen®	Rx
		Buprophar®	-
		Dolofin®	Rx
		Ibumed®	-
		Ibuphar®	Rx
		Ibuprofen®	Rx
		Ibu-slow®	Rx
		Junifen®	-
		Malafene®	Rx
		Nofenal®	-
		Nurofen®	-

		Perviam®	-
		Siprofen®	-
		Solufen®	-
		Spidifen®	Rx
	Natriumnaproxen	Aleve®	-
		Apranax®	Rx
		Naprophar®	Rx
	Naproxen	Naproflam®	Rx
		Naprosyne®	Rx
		Naproxene®	Rx
		Toproxen®	Rx
	Ketoprofen	Bi-Rofenid®	Rx
		Rofenid®	Rx
	Flurbiprofen	Froben®	Rx
Indoolderivaten	Indometacine	Dolcidium®	-
		Indocid®	-
	Proglumetacine	Tolindol®	Rx
Oxicams	Piroxicam	Brexine®	Rx
		Docpiroxi®	Rx
		Feldene®	Rx
		Merck-piroxicam®	Rx
		Mobic®	Rx
		Piromed®	Rx
		Piroxicam®	Rx
		Piroxiphar®	Rx
		Piroxitop®	Rx
		Piroxymed®	Rx
		Polydene®	Rx
		Solicam®	Rx
	Meloxicam	Mobic®	Rx
	Tenoxicam	Tilcotil®	Rx
Nimesulide	Nimesulide	Mesulid®	Rx
Cox-2 selectieve niet steroïdale anti-inflammatoire farmaca	Celexocib	Celebrex®	Rx
	Rofecoxib	Vioxx®	Rx
		Vioxxdolor®	Rx
Fenylbutazon	Fenylbutazon	Butazolidine®	Rx
Associaties	Natriumdiclofenac + misoprostol	Arthrotec®	Rx

Rx : Sedert 1 maart 2002 is voor de preparaten die één of meerdere analgetica bevatten in associatie met codeïne, een voorschrift vereist.*

b. Narcotische analgetica

Enkelvoudige preparaten	Generische naam	Merk naam	Afleverbaar op voorschrift
Zeer krachtige analgetica	Morfine sulfaat	Kapanol®	Rx
		Morphiphar®	Rx
		MS contin®	Rx
		MS direct®	Rx
	Morfine hydrochloride	Morphine HCl®	Rx
		Stellorphinad®	Rx
		Stellorphine®	Rx
	Methadon hydrochloride	Mephenon®	Rx
	Buprenorfine	Subutex®	Rx
		Temgesic®	Rx
		Transtec®	Rx
	Fentanyl	Durogesic®	Rx
	Piritramide	Dipidolor®	Rx
Analgetica met middelmatige activiteit	Pethidine hydrochloride	Dolantine®	Rx
	Pentazosine	Fortal®	Rx
	Tilidine hydrochloride	Valoron®	Rx
	Tramadol hydrochloride	Contramal®	Rx
		Dolzam®	Rx
		Tradonal®	Rx
		Tramaphar®	Rx
		Tramavics®	Rx
Minder krachtige analgetica	Dihydrocodeïnetartraat	Codicontin®	Rx
	Dextropropoxyfeenhydrochloride	Depronal®	Rx
Associaties	Dextropropoxyfeenhydrochloride + paracetamol	Algophene®	Rx
		Distalgic®	Rx
	Hyoscinehydrobromide + morfinehydrochloride	Spasma®	Rx
	Naloxonhydrochloride + tilidinehydrochloride*	Valtran®	Rx

** Naloxon is een narcotisch antagonist (vermindert de werking van de narcotische analgetica). De associatie van een analgeticum met een antagonist heeft als doel een mogelijke intoxicatie met het analgeticum tegen te gaan. Bij normaal gebruik is de dosis van naloxon onvoldoende om in de algemene bloedcirculatie terecht te komen. Bij gebruik van hoge dosissen van het analgeticum komt naloxon wel in de bloedcirculatie en zal het de werking van het narcotisch analgeticum tegengaan.*